

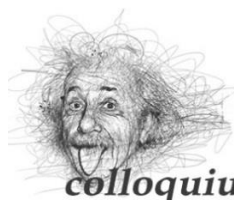
colloquium-journal

ISSN 2520-6990

Międzynarodowe czasopismo naukowe

Art
Medical sciences
Technical sciences
Economic sciences
Philological sciences
Pedagogical sciences
Sociological sciences

№21(286) 2026



colloquium-journal

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Colloquium-journal №21 (286), 2026

Część 1

(Warszawa, Polska)

Redaktor naczelny - **Paweł Nowak**
Ewa Kowalczyk

Rada naukowa

- **Dorota Dobija** - profesor i rachunkowości i zarządzania na uniwersytecie Koźmińskiego
- **Jemielniak Dariusz** - profesor dyrektor centrum naukowo-badawczego w zakresie organizacji i miejsc pracy, kierownik katedry zarządzania Międzynarodowego w Ku.
- **Mateusz Jabłoński** - politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki.
- **Henryka Danuta Stryczewska** – profesor, dziekan wydziału elektrotechniki i informatyki Politechniki Lubelskiej.
- **Bulakh Iryna Valerievna** - profesor nadzwyczajny w katedrze projektowania środowiska architektonicznego, Kijowski narodowy Uniwersytet budownictwa i architektury.
- **Leontiev Rudolf Georgievich** - doktor nauk ekonomicznych, profesor wyższej komisji atestacyjnej, główny naukowiec federalnego centrum badawczego chabarowska, dalekowschodni oddział rosyjskiej akademii nauk
- **Serebrennikova Anna Valerievna** - doktor prawa, profesor wydziału prawa karnego i kryminologii uniwersytetu Moskiewskiego M.V. Lomonosova, Rosja
- **Skopa Vitaliy Aleksandrovich** - doktor nauk historycznych, kierownik katedry filozofii i kulturoznawstwa
- **Pogrebnaya Yana Vsevolodovna** - doktor filologii, profesor nadzwyczajny, stawropolski państwowy Instytut pedagogiczny
- **Fanil Timeryanowicz Kuzbekov** - kandydat nauk historycznych, doktor nauk filologicznych. profesor, wydział Dziennikarstwa, Bashgosuniversitet
- **Aliyev Zakir Hussein oglu** - doctor of agricultural sciences, associate professor, professor of RAE academician RAPVHN and MAEP
- **Kanivets Alexander Vasilievich** - kandydat nauk technicznych, profesor nadzwyczajny Wydział Agrotechnologii i Transportu Drogowego, Państwowy Uniwersytet Rolniczy w Poławie
- **Yavorska-Vitkovska Monika** - doktor edukacji, szkoła Kuyavsky-Pomorsk w bidgoszczu, dziekan nauk o filozofii i biologii; doktor edukacji, profesor
- **Chernyak Lev Pavlovich** - doktor nauk technicznych, profesor, katedra technologii chemicznej materiałów kompozytowych narodowy uniwersytet techniczny ukrainy „Politechnika w Kijowie”
- **Vorona-Slivinskaya Lyubov Grigoryevna** - doktor nauk ekonomicznych, profesor, St. Petersburg University of Management Technologia i ekonomia
- **Voskresenskaya Elena Vladimirovna** doktor prawa, kierownik Katedry Prawa Cywilnego i Ochrony Własności Intelektualnej w dziedzinie techniki, Politechnika im. Piotra Wielkiego w Sankt Petersburgu
- **Tengiz Magradze** - doktor filozofii w dziedzinie energetyki i elektrotechniki, Georgian Technical University, Tbilisi, Gruzja
- **Usta-Azizova Dilnoza Ahrarovna** - kandydat nauk pedagogicznych, profesor nadzwyczajny, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan
- **Oktay Salamov** - doktor filozofii w dziedzinie fizyki, honorowy doktor-profesor Międzynarodowej Akademii Ekoenergii, docent Wydziału Ekologii Azerbejdżańskiego Uniwersytetu Architektury i Budownictwa
- **Karakulov Fedor Andreevich** – researcher of the Department of Hydraulic Engineering and Hydraulics, federal state budgetary scientific institution "all-Russian research Institute of hydraulic Engineering and Melioration named after A. N. Kostyakov", Russia.
- **Askaryants Wiera Pietrowna** - Adiunkt w Katedrze Farmakologii, Fizjologia. Taszkencki Pediatryczny Instytut Medyczny. miasto Taszkent



SlideShare



INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL



«Colloquium-journal»

Wydawca «Interdruk» Poland, Warszawa

Annopol 4, 03-236

E-mail: info@colloquium-journal.org

<http://www.colloquium-journal.org/>

CONTENTS

ART

Quliyev R. FROM THE FOLKLORIC DIV TO SOCIAL ALLEGORY: AN ICONOLOGICAL-SEMIOTIC ANALYSIS OF RASIM BABAYEV'S PAINTINGS.....	5
Гулиев Р. ОТ ФОЛЬКЛОРНОГО ОБРАЗА ДИВА К СОЦИАЛЬНОЙ АЛЛЕГОРИИ: ИКОНОЛОГО-СЕМИОТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЖИВОПИСИ РАСИМА БАБАЕВА	5

PEDAGOGICAL SCIENCES

Pashkovskyy V.M., Pashkovska N.V., Tsaryk I.O. FORMATION OF RESEARCH COMPETENCE OF THE FUTURE DOCTOR: PEDAGOGICAL CHALLENGES AND METHODOLOGICAL GUIDELINES.....	8
---	---

SOCIOLOGICAL SCIENCES

Yevsiukova V. DIGITAL OPTIMIZATION OF FAMILY-OWNED MICRO AND SMALL ENTERPRISES IN POLAND UNDER ENERGY-PRICE SHOCK AND GREEN TRANSITION: APPLYING THE VALUE-YIELD OPTIMIZATION (VYO) METHODOLOGY ...	11
---	----

TECHNICAL SCIENCES

Khvalin D.I., Mystetskyi V.A. THE MODERN METHODS FOR DETERMINATION OF MAIN PROPERTIES AND CHARACTERISTICS OF RADIOACTIVE MATERIALS	17
--	----

PHILOLOGICAL SCIENCES

Ahmadova Kh. THE INTERRELATIONSHIP BETWEEN EXPLICIT AND IMPLICIT MEANING IN ENGLISH	20
---	----

ECONOMIC SCIENCES

Баштанник Т.П. СУЧАСНІ ПРИОРИТЕТИ ДЕРЖАВНОЇ ПІДТРИМКИ СТАЛОГО РОЗВИТКУ ПЛОДОВО-ЯГІДНОЇ ГАЛУЗІ В СИСТЕМІ ПОВОЄННОГО ВІДНОВЛЕННЯ ЕКОНОМІКИ	24
--	----

Bashtannyk T.P. CURRENT PRIORITIES FOR GOVERNMENT SUPPORT OF SUSTAINABLE DEVELOPMENT IN THE FRUIT AND BERRY SECTOR IN THE CONTEXT OF POST-WAR ECONOMIC RECOVERY	24
---	----

Буняк О.В. МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ОЦІНЮВАННЯ ІННОВАЦІЙНО-ІНВЕСТИЦІЙНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПІДПРИЄМСТВ.....	31
---	----

Bunyak O.V. METHODOLOGICAL ASPECTS OF COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE INNOVATION AND INVESTMENT POTENTIAL OF ENTERPRISES	31
--	----

Власенко О.А. РЕГІОНАЛЬНІ ДИСБАЛАНСИ РУЙНУВАННЯ ЖИТЛОВОГО ФОНДУ УКРАЇНИ В УМОВАХ ВІЙНИ	37
--	----

Vlasenko O.A. REGIONAL IMBALANCES IN THE DESTRUCTION OF UKRAINE'S HOUSING STOCK DURING THE WAR	37
--	----

MEDICAL SCIENCES

Андрійчук Д.Р. ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З ОЖИРІННЯМ	43
---	----

Andriychuk D.R. FEATURES OF THE PATHOGENESIS AND CLINICAL COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN OBESE CHILDREN	43
--	----

Андрійчук Д.Р. НИРКОВІ ПРОЯВИ СПАДКОВИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЇХ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ	48
--	----

Andriychuk D.R. RENAL MANIFESTATIONS OF HEREDITARY METABOLIC DISORDERS IN CHILDREN AND FEATURES OF THEIR EARLY DIAGNOSIS	48
--	----

Андрійчук Д.Р. ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИННОЇ ПЕРФУЗІЇ У ДІТЕЙ ПРИ ШОКОВИХ СТАНАХ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЇЇ ОЦІНКИ	51
Andriychuk D.R. CHARACTERISTICS OF TISSUE PERFUSION IN CHILDREN WITH SHOCK AND CURRENT APPROACHES TO ITS ASSESSMENT	51
Андрійчук Д.Р. ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ДІТЕЙ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЇХ КОРЕКЦІЇ	56
Andriychuk D.R. HEMODYNAMIC DISORDERS IN CHILDREN IN CRITICAL CONDITIONS AND MODERN APPROACHES TO THEIR CORRECTION	56
Андрійчук Д.Р. ОСОБЛИВОСТІ КОНТРОЛЮ БОЛЮ У ДІТЕЙ ІЗ ТЯЖКИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ	59
Andriychuk D.R. SPECIAL CONSIDERATIONS FOR PAIN MANAGEMENT IN CHILDREN WITH SERIOUS ILLNESSES	59
Андрійчук Д.Р. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ГЕНЕТИЧНИХ СИНДРОМІВ У ДІТЕЙ ІЗ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ	63
Andriychuk D.R. FEATURES OF THE DIAGNOSIS OF GENETIC SYNDROMES IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS	63
Андрійчук Д.Р. СПАДКОВІ ПОРУШЕННЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ	67
Andriychuk D.R. HEREDITARY DISORDERS OF PHOSPHORUS-CALCIUM HOMEOSTASIS IN CHILDREN: MOLECULAR GENETIC MECHANISMS AND CLINICAL ASPECTS	67
Андрійчук Д.Р. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГІЯ ПРИ ВРОДЖЕНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ У ДІТЕЙ	71
Andriychuk D.R. CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT STRATEGIES FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN CHILDREN	71
Андрійчук Д.Р. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОГЕННИХ ФОРМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ДІТЕЙ ТА ЇЇ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ТАКТИКИ	75
Andriychuk D.R. MOLECULAR-GENETIC CHARACTERIZATION OF MONOGENIC FORMS OF DIABETES MELLITUS IN CHILDREN AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT STRATEGIES	75
Андрійчук Д.Р. ГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ПЕРЕДЧАСНОГО СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ У ДІТЕЙ	79
Andriychuk D.R. GENETIC DETERMINANTS OF PREMATURE PUBERTY IN CHILDREN	79
Каспрук Н. М. ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ ЯК МОДИФІКАТОРИ ПЕРЕБІГУ РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД	83
Kaspruk N. M. ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS AS MODIFIERS OF THE COURSE OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS: A CURRENT VIEW	83
Liashuk R.P. CLINICAL CASE OF MÉNÉTRIER'S DISEASE IN A PATIENT WITH DIABETES MELLITUS	86
Liashuk R.P. PRACTICE-ORIENTED AND INTERACTIVE EDUCATIONAL PARADIGMS IN TRAINING DENTAL PRACTITIONERS ON ENDOCRINE PATHOLOGIES	88

Марчук Ю.Ф., Андрійчук Д.Р. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ПЕРЕБІГУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИ ВТОРИННОМУ ІМУНОДЕФІЦИТІ.....	90
Marchuk Yu.F., Andriychuk D.R. DIAGNOSTIC FEATURES AND CLINICAL COURSE OF ALLERGIC DISEASES IN SECONDARY IMMUNODEFICIENCY ..	90
Марчук Ю.Ф., Андрійчук Д.Р. СИМУЛЯЦІЙНЕ НАВЧАННЯ У ПІДГОТОВЦІ МЕДИЧНИХ СЕСТЕР ДО НАДАННЯ НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ ..	94
Marchuk Yu.F., Andriychuk D.R. SIMULATION-BASED TRAINING IN PREPARING NURSES TO PROVIDE EMERGENCY CARE	94
Марчук Юлія Ф., Андрійчук Д. Р. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИКЛАДАННЯ ІМУНОЛОГІЇ ТА АЛЕРГОЛОГІЇ МАЙБУТНІМ ЛІКАРЯМ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ	97
Marchuk Yu.F., Andriychuk D.R. MODERN APPROACHES TO TEACHING IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY TO FUTURE DOCTORS UNDER MARTIAL LAW	97

ART

UDC: 7.046

Quliyev Ramil

PhD in Art History, Deputy Director

Institute of Architecture and Art, Azerbaijan National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.21817567><https://doi.org/10.5281/zenodo.22200022>

FROM THE FOLKLORIC DIV TO SOCIAL ALLEGORY: AN ICONOLOGICAL-SEMIOTIC ANALYSIS OF RASIM BABAYEV'S PAINTINGS

Гулиев Рамиль

доктор философии по искусствоведению (PhD), заместитель директора

Институт архитектуры и искусства Национальной академии наук Азербайджана, Баку, Азербайджан

ОТ ФОЛЬКЛОРНОГО ОБРАЗА ДИВА К СОЦИАЛЬНОЙ АЛЛЕГОРИИ: ИКОНОЛОГО-СЕМИОТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЖИВОПИСИ РАСИМА БАБАЕВА

Abstract.

The article examines how Rasim Babayev transformed the div, a giant of Azerbaijani folktales, into a visual sign of coercive power in late Soviet painting. Although folklore and totalitarianism are recognized as central to his imagery, the formal mechanisms that convert a narrative monster into social allegory remain insufficiently defined. The corpus comprises *My Grandmother's House*, *Red General*, *Divs* (1981-1982), and *Jolly Div* (1989). Iconological interpretation is combined with semiotic analysis of contextual anchoring, scale, colour, repetition, and grotesque anatomy. Babayev preserves the div's folkloric recognizability but relocates it into domestic, military, and collective settings. Hypertrophic bodies, teeth, claws, red-black chromatics, and serial multiplication encode violence as impersonal and reproducible. Comic animation in *Jolly Div* does not remove danger; it reveals the familiar and attractive face of domination. The div functions as a variable sign structure connecting cultural memory, private trauma, and political critique.

Аннотация.

В статье рассматривается превращение дива - великана азербайджанского фольклора - в визуальный знак принудительной власти в позднесоветской живописи Расима Бабаева. Хотя фольклор и тоталитаризм признаны важнейшими источниками его образности, формальные механизмы перехода от сказочного персонажа к социальной аллегории определены недостаточно. Материалом служат произведения «Дом моей бабушки», «Красный генерал», «Дивы» (1981-1982) и «Веселый див» (1989). Иконологическая интерпретация объединена с семиотическим анализом контекстуального закрепления, масштаба, цвета, повторения и гротескной анатомии. Художник сохраняет фольклорную узнаваемость дива, но переносит его в бытовой, военный и коллективный контексты. Гипертрофированные тела, зубы, когти, красно-черная гамма и серийное умножение фигур кодируют насилие как обезличенную и воспроизводимую силу. Комизм «Веселого дива» не устраняет угрозу, а обнаруживает привычную и привлекательную сторону господства. Див выступает вариативной знаковой структурой, связывающей культурную память, личную травму и политическую критику.

Keywords: Rasim Babayev, Azerbaijani painting, div, folklore, social allegory, iconology, visual semiotics.**Ключевые слова:** Расим Бабаев, азербайджанская живопись, див, фольклор, социальная аллегория, иконология, визуальная семиотика.**Introduction**

Rasim Babayev traced the div to childhood tales and to his 1957 illustrations for Jirtdan, in which a small, intelligent child defeats a physically superior monster [1]. In later interviews he associated this image with evil, dictatorship, and the Soviet system [1]. Scholarship has followed the ogre's evolution from an illustrative type to the darker imagery of the 1970s-1980s [2, pp. 49-55], while the major retrospective catalogue emphasizes metaphor and allegory as foundations of his language [3]. Yet the visual operations that turn a folkloric character into a social sign have not been sufficiently systematized.

The study therefore asks how iconographic continuity with folklore is maintained, how political meaning is anchored, and how the div's body constructs different models of domination. Four paintings are examined as representations of domestic dispossession, militarized authority, collective power, and grotesque ambivalence.

Material and method

The corpus includes *My Grandmother's House* (1970s), *Red General*, *Divs* (1981-1982), and *Jolly Div* (1989). Babayev linked the first work to the confiscation of his grandmother's property and the second to his

impressions of the Soviet military during his son's service [1]. Jolly Div is documented in the Sotheby's catalogue [7], and Divs in an AZgallery collection entry [8].

Panofsky's progression from pre-iconographical description through iconographical analysis to intrinsic meaning structures the reading [4]. Barthes's distinction between denotation and connotation supports analysis of historical coding [5, pp. 32-51]. Formal analysis addresses scale, bodily distortion, teeth, claws, multiplicity, colour, spatial hierarchy, and relations between monster and human figure. Artist statements serve as contextual evidence rather than substitutes for visual analysis. The Soviet visual regime is treated as a system linking aesthetic production and political authority [6].

From folkloric matrix to social sign

Babayeve retains the folkloric identity of the div through enlarged bodies, teeth, claws, horns, multiple

limbs, and predatory faces. This recognizability forms the denotative base. Social allegory emerges when the monster is joined to a setting or attribute that narrows interpretation. The same mythic body becomes a sign of confiscation in a private interior, institutional violence in military dress, or anonymous power when multiplied as a group.

In *My Grandmother's House*, the principal opposition is home versus intrusion. The interior signifies memory, continuity, and belonging; the divs' physical predominance turns confiscation into bodily invasion. Their scale removes the protected distance of private space, representing power as a force that makes a citizen a stranger in her own home. Family memory is thereby transformed into a visual model of collective dispossession. (Figure 1).



Figure 1. Rasim Babayev, *My Grandmother's House*, 1970s. Oil on canvas, 180 × 200 cm. Reproduction source: Azerbaijan International; image credit: AZgallery.org [1].

Red General adds an institutional attribute. Military uniform anchors the folkloric body to an apparatus of command. Red operates as pictorial accent, aggression, and ideological reference. Teeth remain folkloric, but uniform, frontal authority, and bodily mass recode

them as the violence of an office rather than the appetite of a fairy-tale creature. The figure is threatening because the monstrous and the official become inseparable. (Figure 2).

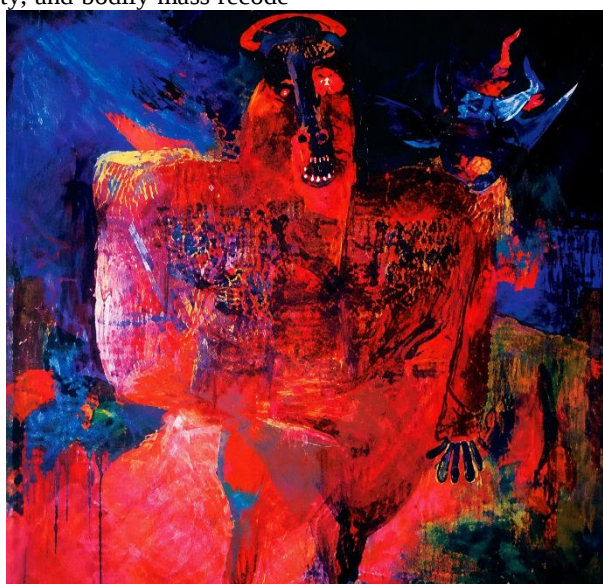


Figure 2. Rasim Babayev, *Red General*, 1980s. Reproduction source: Azerbaijan International; image credit: AZgallery.org [1].

Divs (1981-1982) shifts from personalized authority to serial power. Repetition makes the individual figure less important than multiplication itself. Related bodies and faces form a field without a single centre, presenting domination as reproducible and systemic. Their compressed coexistence weakens bodily boundaries and suggests a collective organism of interchangeable members.

Jolly Div introduces deliberate contradiction. Saturated colour, rhythmic extensions, and laughter give the monster comic vitality, while teeth and unstable anatomy retain danger. Humour changes the mode of threat rather than cancelling it: domination becomes familiar, theatrical, and visually attractive. This ambivalence prevents the div from becoming a one-dimensional emblem.

Discussion

The transformation rests on three operations: preservation of an iconographic core, contextual anchoring through domestic or institutional signs, and reorganization of the body through enlargement, multiplication, compression, or comic animation. The div can therefore signify traumatic intrusion, coercive authority, systemic reproduction, or normalized threat.

This also clarifies Babayev's relation to Socialist Realism. Instead of the optimistic and legible hero of official culture, he constructs an anti-hero whose apparent primitivism protects a second level of meaning. Folklore acts both as a culturally familiar cover and as an instrument of critique. Political meaning is produced not only by the artist's testimony but by the interaction of form, attribute, spatial relation, and historical context.

Conclusion

Rasim Babayev's div is a variable semiotic structure rather than a fixed symbol. Folkloric anatomy supplies recognizability; setting, costume, colour, scale, and seriality redirect the image toward social experience. My Grandmother's House converts the monster into an agent of dispossession; Red General fuses mythic violence with institutional authority; Divs visualizes domination as a reproducible system; and Jolly Div exposes the comic normalization of danger. The cycle shows how a traditional character can preserve cultural memory while acquiring the capacity to analyze modern power. This model shifts the study of folklore in Turkic visual art from motif identification toward the mechanisms of semantic transformation.

References:

1. Patterson J. Challenging the Monsters: Dissident Painter Rasim Babayev // *Azerbaijan International*. 2001. Vol. 9, No. 3. P. 32-39.
2. Mirza G. Rasim Babayev - 95 // *Problems of Arts and Culture*. 2022. Vol. 16, No. 3. P. 46-56.
3. Babayev E., Vahabova D.R., Khromchenko S.M., Georgievska-Shine A. Rasim Babaev: In Search of Truth. Moscow: Mardjani Foundation; State Museum of Oriental Art, 2013. 424 p.
4. Panofsky E. *Meaning in the Visual Arts*. Chicago: University of Chicago Press, 1983. 384 p.
5. Barthes R. *Rhetoric of the Image // Image-Music-Text*. New York: Hill and Wang, 1977. P. 32-51.
6. Groys B. *The Total Art of Stalinism: Avant-Garde, Aesthetic Dictatorship, and Beyond*. Princeton: Princeton University Press, 1992. 126 p.
7. Sotheby's. *Russian Pictures*. London, 6 June 2017. Lot 162: Rasim Babayev, Jolly Div.
8. AZgallery. Rasim Babayev: Divs, 1981-1982. Oil on canvas. Collection entry.

PEDAGOGICAL SCIENCES

UDC 378.091.33:61

Pashkovskyy V.M.

MD, prof.

ORCID: 0000-0001-6066-371X

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Teatralna Sq., 2, 58002

Pashkovska N.V.,

MD, prof.

ORCID: 0000-0002-9896-1744

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Teatralna Sq., 2, 58002

Tsaryk I.O.

PhD

ORCID: 0000-0002-5781-2558

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Teatralna Sq., 2, 58002

<https://doi.org/10.5281/zenodo.22200196>

FORMATION OF RESEARCH COMPETENCE OF THE FUTURE DOCTOR: PEDAGOGICAL CHALLENGES AND METHODOLOGICAL GUIDELINES

Abstract.

The article highlights the theoretical, pedagogical and methodological analysis of the processes of formation of research competence of applicants for higher medical education in modern conditions. It is substantiated that the scientific and research activity of medical students is an instrumental basis of professionalism and clinical thinking, acting as a bridge between fundamental education and evidence-based medicine. The three-level stages of development of research skills are revealed: propaedeutic (mastering the principles of evidence-based medicine, searching in PubMed/Cochrane databases, biostatistics), applied and analytical (integration of the scientific method into the clinic, analysis of cases according to CARE standards, work with SPSS/R) and subject-innovative (participation in the implementation of scientific projects, publication activity, international conferences). The conceptual contradictions between pragmatic clinical training and scientific research are analyzed, and systemic barriers in Ukraine are highlighted, in particular, the time shortage of teachers, the rigid modular system, and the challenges of martial law. It is proven that the optimal strategy for a higher medical school is to combine the mandatory mastery of the principles of evidence-based medicine for all applicants with the support of individual scientific trajectories for motivated students through academic mentoring and student scientific circles.

Keywords: medical education, research competence, evidence-based medicine, student science, clinical thinking, academic mentoring, higher medical school.

Introduction

The global transformation of the healthcare system and the rapid devaluation of outdated medical knowledge require higher medical schools to form a fundamentally new type of specialist. A modern doctor is not only a craftsman who mechanically reproduces approved protocols, but also a critically thinking analyst capable of constantly updating his own knowledge base [1, 2]. In this context, the scientific and research activities of medical students are moving from the status of an optional activity or an attribute of a purely academic career to the category of an instrumental basis of professionalism [3]. At the same time, in real pedagogical practice, a conceptual dissonance is observed: on the one hand, educational standards require mastery of the scientific method, on the other hand, higher education students often perceive scientific work as a formal bureaucratic burden or a theory disconnected from the clinic [4]. This issue is particularly acute in Ukraine, where the formation of research competence takes place in the context of higher education reform, the implementation of European standards, and the challenges of martial law, which significantly affect the educational process [5].

Research objective

To conduct a theoretical, pedagogical and methodological analysis of the processes of forming research competence of future doctors, to reveal conceptual and practical contradictions in its implementation, and to substantiate ways to optimize research-oriented training taking into account modern educational and real practical conditions.

Materials and methods

The study was carried out in the design of an analytical review of scientific literature for the period 2015–2026. The search for information arrays was carried out in international and national scientometric databases: PubMed / MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Google Scholar, Cochrane Library and eLibrary / NBUV. To form a relevant sample, combinations of keywords were used using bibliographic operators AND / OR to search for works related to student research, curriculum design, clinical thinking, training in evidence-based medicine and academic mentoring. The inclusion criteria were original studies, systematic reviews and meta-analyses on the effectiveness of student engagement in science, works on the methodology of evidence-based medicine, as well as

academic publications by Ukrainian researchers. The exclusion criteria were works without a clearly stated methodology, short abstracts and materials on non-core specialties. In total, 214 publications were identified by the search queries, from which 14 fundamental sources were selected after screening.

Results

A systematized analysis of scientific and pedagogical sources demonstrates that the formation of research competence in higher medical school should be subject to a clear sequence, ensuring a gradual transition from passive perception of information to its autonomous extraction and critical analysis. The initial propaedeutic level covers the mastery of the fundamental principles of evidence-based medicine, the formalization of clinical questions according to the PICO/PECO structure, and the initial development of biostatistics skills. At this stage, the pedagogical vector is aimed at overcoming information noise and developing the ability to differentiate research design, assessing the quality of randomized controlled trials as opposed to publications with a low level of evidence [6, 7]. Regular work with PubMed and Cochrane Library level databases allows applicants to develop basic academic literacy skills and perceive scientific literature as an everyday tool of a clinician [1, 8].

The next applied-analytical level provides direct integration of research skills into clinical practice. Students are involved in the preparation of publications describing complex or rare clinical cases according to international CARE standards, performing retrospective reviews of archival material of the department's clinical databases, as well as primary mathematical and statistical analysis of accumulated data using specialized software packages SPSS, R or GraphPad Prism [6, 9]. At this stage, the transformation of purely theoretical knowledge from basic disciplines into flexible differential diagnostic thinking takes place. Understanding pathogenetic mechanisms through the prism of clinical statistics allows applicants to better understand the logic of diagnostic algorithms and evaluate the effectiveness of therapeutic interventions not on the basis of subjective experience, but on the basis of objective statistical criteria [10].

The highest level of development of research competence is the subject-innovative level, which involves direct participation in the execution of fragments of departmental research works, independent preparation of scientific articles for professional publications, speeches at international conferences and participation in student scientific paper competitions [3, 11]. The processed data indicate that this level fosters academic integrity, forms a culture of public discussion and ensures a high degree of autonomy of the future doctor [12]. The generalized results of systematic reviews and meta-analyses confirm a stable correlation: students who had publication activity and experience in implementing scientific projects in a higher education institution are 1.9–2.3 times more likely to continue research and teaching activities during internship and residency training, maintaining a high level of publication activity throughout their subsequent careers [1, 2].

Discussion

The analysis of the conceptual foundations of medical personnel training highlights the fundamental debate about the optimal ratio between practical clinical training and scientific activity. On the one hand, supporters of the pragmatic model argue that the primary task of a medical university is to educate a qualified primary or secondary practitioner who is able to strictly adhere to approved guidelines [4]. According to skeptics of the mass involvement of students in science, forced scientific work only leads to the compromise of the scientific method, the spread of academic plagiarism and the production of low-quality compilation publications [4, 11]. On the other hand, representatives of the integrative approach insist that in modern healthcare the boundary between clinical practice and scientific research has finally been leveled [3, 13]. The activities of a doctor daily require testing hypotheses, risk analysis and evaluation of new therapeutic methods. Even if a doctor does not plan to obtain a PhD degree, mastering the scientific method is the only reliable safeguard against slavishly following outdated schemes or succumbing to pseudoscientific trends in pharmacotherapy [8, 14].

Systematization of domestic pedagogical experience shows that the implementation of research-oriented training in Ukrainian medical institutions of higher education faces a number of specific systemic barriers [5]. Among them, the most prominent are the high intensity of the educational process, a rigid module-oriented system, as well as the time deficit of clinician teachers who are forced to combine pedagogical, medical and administrative workload [5, 12]. An additional challenge was the conditions of martial law and the forced transition to blended and distance learning formats, which significantly limited students' direct access to conducting experimental research and processing clinical material at the patient's bedside [5].

At the same time, modern conditions form a new layer of relevant directions for student scientific research, in particular in the field of combat surgical trauma, military field therapy, medical and psychological rehabilitation and treatment of post-traumatic stress disorders [5]. The experience of leading world medical schools shows that the solution to these contradictions is the implementation of end-to-end academic mentorship programs and the integration of biostatistics directly into preclinical and clinical disciplines [9, 12, 13]. The optimal strategy for domestic higher education is the delimitation of tasks: mandatory mastery of basic tools of evidence-based medicine and critical analysis of literature for all applicants without exception, combined with support for individual scientific trajectories for motivated students within student scientific circles and grant projects [1, 13].

Conclusions

1. The scientific and research activities of the future doctor are a prerequisite for the formation of modern clinical thinking and analytical autonomy, acting as a reliable bridge between fundamental education and practical evidence-based medicine.

2. The process of developing research competence should be carried out in stages - from mastering the

basic methodology of searching international databases to participating in real clinical and analytical projects under the guidance of experienced mentors.

3. The optimal strategy for a higher medical school is to abandon the total imitation of scientific activity in favor of combining the mandatory study of the principles of evidence-based medicine for each student with individual trajectories for those who choose in-depth scientific development.

References:

1. Seeds of scholarship: a systematic review of research engagement in undergraduate medical education. *BMC Medical Education*. 2026. Vol. 26. Art. 48. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12829458/>
2. Amgad M., Man Kin Tsui M., Liptrott S. J., Al-Ahmadi E. Medical student research involvement: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Education*. 2015. Vol. 15. Art. 183. DOI: 10.1186/s12909-015-0465-9
3. Stone C., Dogra N., Arain M. Undergraduate medical research: a systematic review of programs and outcomes. *Medical Teacher*. 2018. Vol. 40, No. 8. P. 839–848. DOI: 10.1080/0142159X.2018.1481284
4. Chang Y., Ramnanan C. J. A review of literature on medical students and scholarly research: experiences, attitudes, and outcomes. *Academic Medicine*. 2015. Vol. 90, No. 8. P. 1162–1173. DOI: 10.1097/ACM.0000000000000702
5. Voronenko Yu. V., Shekera O. G., Krasnov V. V. Current issues of medical personnel training in today's conditions. *Medical Education*. 2020. No. 3. P. 5–11. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2020.3.11450
6. Lee GSJ, Chin YH, Jiang AA, Mg CH, Nistala KRY, Iyer SG, Lee SS, Chong CS, Samarasekera DD. Teaching medical research to medical students: a systematic review. *Medical Science Educator*. 2021. Vol. 31, No. 2. P. 945–962. DOI: 10.1007/s40670-020-01183-w
7. Murad M. H., Asi N., Alsawas M., Alahdab F. New evidence pyramid. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2016. Vol. 21, No. 4. P. 125–127. DOI: 10.1136/ebmed-2016-110401
8. Wenger Ya. I., Velichko V., Lagoda D. Implementation of evidence-based medicine in the education of medical students. *Medical Education*. 2021. No. 2. P. 48–53. DOI: 10.11603/me.2414-5998.2021.2.11944
9. Riley S. C., Morton J., Ray D. C., Cumming A. D., Cameron H. S. An integrated model for developing research skills in the undergraduate medical curriculum. *BMC Medical Education*. 2013. Vol. 13. Art. 139. DOI: 10.1186/1472-6920-13-139
10. Clinical reasoning curricula in preclinical undergraduate medical education: a scoping review. *Academic Medicine*. 2023. Vol. 98, No. 8. P. 960–969. DOI: 10.1097/ACM.00000000000005180
11. Griffin M. F., Hindocha S. Publication characteristics of medical students: a guide to submitting research. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2011. Vol. 104, No. 11. P. 464–468. DOI: 10.1258/jrsm.2011.110053
12. Hauer K. E., Teherani A. Medical student research mentorship: factors facilitating outcomes and student satisfaction. *Teaching and Learning in Medicine*. 2021. Vol. 33, No. 3. P. 289–298. DOI: 10.1080/10401334.2020.1865809
13. Mabvuure N. T. Twelve tips for introducing students to research in medical school. *Medical Teacher*. 2012. Vol. 34, No. 12. P. 1012–1016. DOI: 10.3109/0142159X.2012.714882
14. Gordon M., Gibbins C. Systematic reviews in medical education: A practical approach: AMEE Guide No. 94. *Medical Teacher*. 2014. Vol. 36, No. 12. P. 1017–1030. DOI: 10.3109/0142159X.2014.943709

Article sent: 06.08.2026

© Pashkovskyy V.M.

SOCIOLOGICAL SCIENCES

Yeysiukova Valeriia

Independent Researcher -Management Analytics and AI-Driven Business Optimization

Working paper -2024 JEL classification: M15 (IT Management); L25 (Firm Performance: Size, Diversification, and Scope); O33 (Technological Change: Choices and Consequences; Diffusion Processes)

<https://doi.org/10.5281/zenodo.22200309>

DIGITAL OPTIMIZATION OF FAMILY-OWNED MICRO AND SMALL ENTERPRISES IN POLAND UNDER ENERGY-PRICE SHOCK AND GREEN TRANSITION: APPLYING THE VALUE-YIELD OPTIMIZATION (VYO) METHODOLOGY

Abstract

Family-owned micro and small enterprises (FMSEs) form the backbone of Poland's regional economies, accounting for the majority of business entities and a substantial share of private-sector employment, yet they operate under structural resource constraints: fragmented data, a shortage of analytical skills, immature digital infrastructure, and limited working capital. The energy-price shock of 2022-2023, combined with the regulatory pressure of the green transition (the "Fit for 55" package, the ETS2 emissions-trading system for buildings and road transport, and the EU taxonomy), acted as a natural stress test of the sector's resilience. This article conducts a comparative analysis of FMSE trajectories across five selected Polish voivodeships -Mazowieckie, Pomorskie, Śląskie, Podkarpackie, and Warmińsko-Mazurskie -in order to establish which institutional, energy-related, and digital factors determined firm resilience between 2021 and 2024. Building on the finding that digital maturity and the quality of managerial decisions drove firm survival during the shock, the paper justifies the application of the Value-Yield Optimization (VYO) methodology -an AI-based optimization framework designed specifically for the resource profile of small firms. It demonstrates how VYO's central element -the constraint-weighting function (CW-ROI) -enables family firms to adopt analytics and AI within their real, rather than theoretical, capabilities by penalizing initiatives that exceed available capital, labor, or technical capacity. The paper contributes an analytical "resource-constraint" framework, a reproducible five-stage optimization cycle, and practical implications for both SME support policy and enterprises themselves.

Keywords: micro-enterprises; family firms; energy shock; green transition; resource constraints; digital transformation; artificial intelligence; VYO.

1. Introduction

Family-owned micro and small enterprises are traditionally regarded as a "stabilizer" of local labor markets: thanks to their flexibility, low hierarchy, and multigenerational commitment, they adapt faster than large corporations and tend to retain staff through downturns to preserve accumulated tacit knowledge and community reputation. At the same time, they are the most vulnerable to cost shocks and liquidity swings because of limited financial reserves, restricted access to external financing, and the high energy intensity of many traditional activities (bakeries, food processing, metal and wood workshops, laundries, hospitality). The energy-price shock of 2022-2023 exposed these constraints with unprecedented sharpness, functioning as a natural stress test of resilience: wholesale electricity and gas prices in Poland rose several-fold at their peak before partial administrative capping, compressing the already thin margins of energy-intensive micro-firms.

Poland is a valuable research field for two reasons. First, the FMSE sector here is exceptionally large and regionally diverse -ranging from a highly digitalized Mazowieckie, anchored by the Warsaw metropolitan services and IT economy, to an energy-intensive, industrial Śląskie shaped by its coal and heavy-manufacturing heritage, and further to peripheral Podkarpackie and Warmińsko-Mazurskie, where firm density is lower and local economies depend on transfers, agriculture, and seasonal tourism. Second, the overlap of

two pressures -the sudden price shock and the long-term green transition -creates a rare situation of a simultaneous stress test of both short-term (liquidity, cost absorption) and long-term (regulatory adaptation, decarbonization) resilience.

The key problem revealed by this test is a mismatch of means and ends: Polish FMSEs want to use modern analytics and artificial intelligence -for example, to optimize energy consumption, forecast demand, or set prices dynamically -but they lack the data volumes, specialist staff, infrastructure, and capital for which existing "corporate" analytical methods were designed. This article therefore does not merely compare resilience trajectories; it proposes a solution -the Value-Yield Optimization (VYO) methodology, developed explicitly for optimization under resource scarcity.

Research aim -to compare FMSE trajectories across the selected voivodeships in 2021-2024, identify the factors of resilience, and justify how the VYO methodology can enhance the resilience of these enterprises.

Research questions:

1. How did the key indicators of FMSEs (density, employment, turnover, survival) change across the studied voivodeships in response to the energy shock?
2. Which institutional, energy-related, and digital factors explain inter-regional differences?

3. How can the VYO methodology help Polish FMSEs implement optimization within the limits of their real resource constraints?

Structure of the paper. Section 2 reviews the literature and identifies the research gap. Section 3 sets out the mixed-methods research design. Section 4 presents the comparative results across the five voivodeships. Section 5 develops the VYO methodology and illustrates it with a firm-level case. Sections 6-8 discuss the findings, acknowledge limitations, and conclude with policy implications.

2. Literature Review

2.1. FMSEs and cost shocks. Studies of firm responses to energy and input-cost shocks consistently indicate that small entities with high energy intensity and low cash reserves have the shortest survival horizon, and that their outcome depends on access to external support and the ability to reconfigure processes quickly (OECD, 2023; NBP Quick Monitoring, 2022-2023). The OECD (2023) *SME and Entrepreneurship Outlook* documents that energy-intensive micro-firms across the EU faced the sharpest margin compression during 2022, and that liquidity support and rapid operational adjustment were the decisive determinants of survival. NBP business-climate surveys over the same period recorded a marked deterioration in the assessed financial situation of small firms and a rise in the share reporting energy costs as the principal barrier to activity. This literature establishes energy intensity and liquidity buffers as first-order predictors of short-run resilience.

2.2. The specificity of family firms. The literature on family entrepreneurship (Gómez-Mejía et al., 2007; Astrachan, 2010; in the Polish context Sułkowski & Marjański) emphasizes the role of *socioemotional wealth* -the non-financial utility owners derive from control, identity, and continuity -together with a long decision horizon and an aversion to external financing. These traits increase persistence and willingness to absorb short-term losses to preserve the firm, but they simultaneously slow digital investment, because such investment is perceived as capital-intensive, externally dependent, and disruptive to established routines. The result is a paradox: family firms are behaviorally resilient yet technologically conservative -precisely the tension this paper addresses.

2.3. FMSE resource constraints in AI adoption. The OECD and PARP (the Polish Agency for Enterprise Development) systematically document four barriers to AI and analytics adoption by small firms: (i) *data scarcity* -records are fragmented, unstructured, and often kept only for accounting compliance; (ii) *a skills gap* -the absence of in-house analysts or data-literate staff; (iii) *cost* -both the direct price of tools and

the opportunity cost of owner-managers' time; and (iv) *immature infrastructure* -reliance on general-purpose spreadsheets and off-the-shelf accounting software rather than integrated systems. This literature is predominantly diagnostic -it describes the barriers thoroughly but does not offer a reproducible methodology for optimization under such constraints. The present article treats these four barriers not as obstacles to be lamented but as formal parameters to be built into the optimization function itself.

2.4. Resilience as a category. The Martin & Sunley (2015) model distinguishes four components of economic resilience: *resistance* (the depth of the initial reaction to a shock), *recovery* (the speed and extent of the return to a prior path), *reorientation* (structural adaptation of the activity mix), and *renewal* (resumption of a growth path, possibly on a new trajectory). Although developed for regional economies, this framework is applicable at the firm level and is used here to operationalize "resilience": resistance is proxied by the 2022 trough in enterprise density and turnover, recovery by the 2023-2024 rebound, reorientation by sectoral shifts (e.g., toward e-commerce), and renewal by the attainment of pre-shock levels or above.

Research gap. There is a lack of studies combining (a) a comparative analysis of the resilience of Polish FMSEs to the energy shock and green transition with (b) a concrete methodological tool that allows these firms to optimize operations within their real resource constraints. The diagnostic and the prescriptive literatures have developed in parallel but rarely meet. This article fills the gap by joining comparative regional analysis with the application of the VYO methodology, thereby translating diagnosis into an actionable, firm-level decision instrument.

3. Research Methodology

3.1. Design. A sequential mixed-methods design (Creswell & Plano Clark, 2018) is applied. A quantitative phase (comparative index statistics, hierarchical clustering, and quasi-experimental estimation) is complemented by a qualitative institutional analysis of support instruments. The quantitative phase establishes *what* happened across regions; the qualitative phase explains *why*, by mapping the institutional and policy environment. The Martin & Sunley (2015) model serves as the theoretical framework of resilience and links the two phases.

3.2. Selection of regions (clusters). Five voivodeships were selected purposively to represent three contrasting structural profiles, maximizing variation on the two hypothesized drivers (digital readiness and energy intensity):

Cluster	Voivodeships	Key characteristic
Metropolitan-digital	Mazowieckie, Pomorskie	High digital maturity; services and IT sectors; strong e-service infrastructure
Industrial-energy-intensive	Śląskie	High energy intensity; coal and heavy-manufacturing heritage
Peripheral-developing	Podkarpackie, Warmińsko-Mazurskie	Lower firm density; reliance on transfers, agriculture, and seasonal tourism

3.3. Indicators.

Indicator	Definition
Enterprise density	FMSEs per 1,000 inhabitants
FMSE employment	Share of the regional labor force employed in FMSEs
Turnover	Real turnover dynamics, adjusted for inflation (deflated to 2021 prices)
Firm survival	Share of active firms among those registered
Digital Readiness Index (DRI)	Composite of broadband access, e-government usage, and cashless-payment penetration, normalized to [0, 100]
Energy Intensity Index (EII)	Share of energy costs in total operating costs

3.4. Data sources. GUS (Statistics Poland -national economy entity structure, form F-01); PARP (*Report on the Condition of the SME Sector in Poland*); NBP (*NBP Quick Monitoring -the Situation of the Enterprise Sector*); Eurostat (Structural Business Statistics); and URE (the Energy Regulatory Office) data on regulated and market energy prices.

3.5. Methods.

- **Index analysis (2021 = 100)** -normalization of heterogeneous series to a common base year, allowing direct cross-regional comparison of trajectories.

- **Cluster analysis (hierarchical, Ward's method)** -verification that the three a priori regional groupings are supported by the data on resilience profiles; agglomeration is based on standardized DRI, EII, and the density trajectory.

- **Difference-in-Differences (Callaway & Sant'Anna, 2021)** -estimation of the causal impact of

protective programs (e.g., energy-cost compensation) on treated versus comparison firms, using the group-time average treatment effect estimator suited to staggered program rollout.

- **Fixed-effects panel regression** -testing the relationship between pre-shock digital readiness (DRI₂₀₂₁) and energy intensity (EII₂₀₂₁) and subsequent resilience, controlling for time-invariant regional heterogeneity and year effects.

- **Qualitative content analysis (Mayring, 2014)** -a structured typology of public-support models, coded deductively from program documents into the three categories reported in Section 4.4.

4. Results

4.1. Dynamics of enterprise density (*illustrative index; data require verification*)

Voivodeship	2021 (=100)	2022	2023	2024
Mazowieckie	100	99	103	107
Pomorskie	100	98	102	106
Śląskie	100	93	96	100
Podkarpackie	100	95	98	102
Warmińsko-Mazurskie	100	94	97	101

Two patterns are visible. First, the *depth of resistance* (the 2022 trough) is inversely related to digital maturity and directly related to energy intensity: Mazowieckie and Pomorskie dipped only 1-2 index points, whereas Śląskie fell 7 points and the peripheral voivodeships 5-6 points. Second, the *speed of recovery and renewal* diverged: by 2024 the metropolitan-digital cluster stood 6-7 points above its 2021 base, the peripheral cluster had barely regained it (101-102), and Śląskie had only just returned to par (100). In Martin & Sunley's terms, the metropolitan cluster displayed both strong resistance and genuine renewal, whereas the industrial cluster showed weak resistance and, at best, recovery without renewal.

Interpretation with examples:

- **Mazowieckie** -an example of *digital resistance*: a high share of services and advanced e-service infrastructure allowed firms to move activity online quickly and reduce their exposure to energy costs, cushioning the 2022 shock and enabling the fast-est rebound.

- **Śląskie** -the *deepest decline in 2022*, stemming from the high energy intensity of traditional manufacturing micro-enterprises; its recovery was contingent on protective programs (energy-price subsidies and guarantees) rather than on autonomous adaptation, which explains why it only returned to par by 2024.

- **Podkarpackie and Warmińsko-Mazurskie** -limited recovery due to overlapping structural shocks: tourism seasonality, thinner local demand, and weaker digital infrastructure that constrained the online reorientation available to metropolitan firms.

4.2. Employment and sectoral structure. Across all regions, the largest losses were incurred by energy-intensive and contact-dependent sectors (hospitality, food processing, personal services), while IT and e-commerce grew. Where digital readiness was higher (Mazowieckie, Pomorskie), the spillover of displaced employment into digital and service sectors mitigated aggregate losses; in the peripheral voivodeships, the absence of an absorbing digital sector meant that contractions in the exposed sectors translated more directly into net employment decline. This confirms *reorientation* as a mechanism available primarily to digitally ready regions.

Model	Examples	Instruments
Protective-compensatory	Energy programs	Energy-price subsidies, credit guarantees (BGK), tax deferrals
Transformational-green	Modernization programs	Grants for energy efficiency and photovoltaics; FENG (European Funds for a Modern Economy) grants
Digital-service	Public e-services	National portals (mObywatel, e-Urząd), simplified electronic settlements

The three models map onto different components of resilience. The protective-compensatory model chiefly supports *resistance* and short-run *recovery* by cushioning the cost shock; the transformational-green model supports *reorientation* and *renewal* by financing structural decarbonization; and the digital-service model lowers the fixed cost of digital participation, indirectly raising the baseline DRI on which the other two depend. The regional evidence suggests these instruments are complementary rather than substitutable: Śląskie's return to par relied on the protective model, while the metropolitan cluster's renewal drew on the digital-service and transformational models.

5. Applying the VYO Methodology for Polish FMSEs

The comparative analysis showed that FMSE resilience was determined by digital readiness and the quality of managerial decisions. However, most small family firms cannot benefit from modern analytics and AI, because existing methods are designed for the resource endowments of large corporations. Here a solution is proposed -the **Value-Yield Optimization (VYO)** methodology.

5.1. The mismatch problem. Corporate AI-optimization methods assume four preconditions: large volumes of high-quality data, an in-house team of analysts, mature infrastructure, and significant capital. The typical Polish family micro-enterprise has none of them -it works with fragmented records in spreadsheets, without a dedicated analyst, on standard accounting tools, and with a small discretionary budget. A direct transfer of corporate methods therefore predictably fails: the most theoretically valuable project is selected, stalls for want of an enabling resource, and consumes scarce managerial attention without producing a result. VYO is designed to prevent exactly this failure mode.

4.3. The effect of digital readiness -the key finding. A clear positive relationship is observed between the level of DRI_2021 and subsequent FMSE resilience: firms with early digital readiness (cashless payments, e-services, and, critically, energy-consumption monitoring systems) adjusted their processes to the price shock more quickly and more cheaply. In the fixed-effects specification, higher pre-shock DRI is associated with a shallower 2022 trough and a faster 2023-2024 recovery, while higher pre-shock EII is associated with the opposite; the two effects are partly offsetting, which is why energy-intensive but digitally ready firms outperformed energy-intensive, digitally unready ones. This finding justifies the need for a methodology that helps FMSEs build digital readiness within the limits of their constrained resources -that is, the VYO methodology developed in Section 5.

4.4. Three models of public support.

5.2. The core of VYO -the constraint-weighting function (CW-ROI). Instead of ranking opportunities by theoretical (raw) return, VYO adjusts that return for the enterprise's real constraints:

$$CW-ROI_j = \text{Raw } ROI_j \times (Ca_j \times La_j \times Ta_j)$$

where, for each candidate initiative j :

- **Ca** = capital availability -the ratio of affordable to required capital, capped at 1;

- **La** = availability of skilled labor -the degree to which the required analytical/operational skills are present in-house;

- **Ta** = technical capability -the readiness of existing tools and data to support the initiative; with each factor scored in the range [0, 1].

The *multiplicative* form is deliberate: it guarantees that if any single resource is critically absent (its factor approaches zero), the adjusted return also tends to zero -thereby eliminating, at the prioritization stage, precisely the error that causes stalled projects in FMSEs. Unlike an additive penalty, the multiplicative form cannot be "rescued" by strength on the other dimensions, which faithfully mirrors the reality that a project with no available capital cannot proceed however skilled the staff.

5.3. How this helps a specific Polish FMSE -an illustrative example. Consider a small family bakery in Śląskie considering three "digital-energy" initiatives:

- **(A)** an advanced ML-based demand-forecasting system -high theoretical return, but requiring data and an analyst that are absent ($Ca \approx 0.4$, $La \approx 0.1$, $Ta \approx 0.2$);

- **(B)** basic energy-consumption monitoring plus automation of cashless payments and a simple online storefront -moderate return, feasible on existing tools ($Ca \approx 0.9$, $La \approx 0.8$, $Ta \approx 0.9$);

- (C) integration of an ERP system with an energy module -high return, but unaffordable in terms of capital ($Ca \approx 0.1$, $La \approx 0.4$, $Ta \approx 0.4$).

The classic "opportunity-first" approach would rank A highest by raw return -and the project would stall for want of data and an analyst. The CW-ROI function automatically collapses the adjusted return of A and C toward zero because of their near-zero labor and capital factors, and elevates the realistic initiative B - precisely the step of digitalization that, according to the results of Section 4, correlates most strongly with resilience. The firm thus invests first in the affordable, feasible option that raises its baseline DRI, and only revisits A and C in later cycles once the enabling resources exist.

5.4. The five-stage VYO cycle for FMSEs:

1. **Diagnostic data mapping** -transform fragmented records into a single decision layer; measure baseline DRI and EII to establish a starting point.

2. **Constraint-weighted opportunity modeling** -apply CW-ROI to the candidate initiatives and define the "achievable frontier" of projects the firm can actually execute.

3. **Lightweight implementation** -deploy simple, understandable models on existing tools, avoiding dependence on external specialists.

4. **Human-in-the-loop calibration** -earn the owner/operator's trust by validating outputs against experience before expanding automation.

5. **Cumulative-optimization cycle** -feed results back into the decision layer, raising the DRI each cycle so that projects previously ruled out (e.g., initiatives A and C above) gradually enter the achievable frontier.

The cycle is deliberately iterative: each pass both delivers a concrete operational gain and relaxes a resource constraint, so that digital maturity compounds over time rather than being demanded all at once.

5.5. The generative property -scaling to the region. Because Polish FMSEs share a common resource profile, a single VYO logic can underpin a family of sector-specific platforms: a load planner for services, an inventory system for retail, a pricing mechanism for hospitality, and an energy-efficiency module for manufacturing. The CW-ROI core remains constant while the sectoral parameters change, which turns the methodology into a reproducible infrastructure suitable for national FMSE digitalization and green-transition programs -for example, as the analytical engine behind PARP or FENG support schemes.

6. Discussion

The results point to a stratification of Poland's regional economy into resilience clusters that correlate with the institutional, energy, and digital choices of the past decade rather than with geographic proximity. Two factors are decisive: energy intensity (exposure to the price shock) and digital readiness for crisis. The VYO methodology addresses precisely these two factors at the level of the individual firm, making digital-energy optimization attainable within the limits of real resources -and thereby transforming the diagnosis ("FMSEs lag digitally") into an actionable tool.

The findings extend the family-firm literature by showing that the conservatism identified by socioemotional-wealth theory is not immutable: when the *first* recommended digital step is affordable, feasible, and trust-building (as CW-ROI ensures), the behavioral barrier to adoption is lowered rather than confronted head-on. They also refine the resource-constraint literature by demonstrating that the four documented barriers can be operationalized as multiplicative weights, converting a diagnostic list into a decision rule. Finally, they nuance the resilience framework by distinguishing regions that achieved genuine renewal (metropolitan-digital) from those that achieved only policy-dependent recovery (industrial-energy-intensive).

7. Limitations

The study relies on aggregated data compiled under differing accounting methodologies; the definition of a "family micro-enterprise" is not uniform across sources; the informal economy is poorly captured by official statistics; and the numerical indicators reported in Section 4 are illustrative and require verification against the primary sources. The VYO methodology is here justified conceptually and demonstrated on a single stylized case; the CW-ROI weights (Ca , La , Ta) are assigned judgmentally rather than estimated. Empirical validation on a representative sample of Polish FMSEs -including calibration of the constraint weights and measurement of realized returns across VYO cycles -is a task for further research.

8. Conclusions

The comparative analysis of FMSEs across five selected voivodeships in 2021-2024 shows that resilience was determined by divergent energy and digital trajectories rather than by regional affiliation alone. The key factor of survival was digital readiness, reinforced by the quality of managerial decisions and access to well-matched public support. However, most small family firms cannot benefit from modern analytics because of binding resource constraints. The Value-Yield Optimization methodology offers a solution: by making resource constraints the *starting point* of optimization through the CW-ROI function, it allows FMSEs to implement AI and analytics within the limits of their real capabilities, accumulating digital maturity cycle by cycle. For FMSE support policy, this implies prioritizing not only investment in digital and green infrastructure but also the active dissemination of optimization methodologies designed for resource scarcity -embedding tools such as VYO within existing PARP, BGK, and FENG programs so that public funds finance not merely equipment but the decision logic that ensures it is used.

References

Methodological and theoretical works

1. Astrachan, J. H. (2010). Strategy in family business: Toward a multidimensional research agenda. *Journal of Family Business Strategy*, 1(1), 6-14.
2. Callaway, B., & Sant'Anna, P. H. C. (2021). Difference-in-differences with multiple time periods. *Journal of Econometrics*, 225(2), 200-230.

3. Creswell, J. W., & Plano Clark, V. L. (2018). *Designing and Conducting Mixed Methods Research* (3rd ed.). SAGE.
4. Gómez-Mejía, L. R., Haynes, K. T., Núñez-Nickel, M., Jacobson, K. J. L., & Moyano-Fuentes, J. (2007). Socioemotional wealth and business risks in family-controlled firms. *Administrative Science Quarterly*, 52(1), 106-137.
5. Martin, R., & Sunley, P. (2015). On the notion of regional economic resilience. *Journal of Economic Geography*, 15(1), 1-42.
6. Mayring, P. (2014). *Qualitative Content Analysis: Theoretical Foundation, Basic Procedures and Software Solution*. Klagenfurt.
7. Sułkowski, Ł., & Marjański, A. (2009). *Firmy rodzinne. Jak osiągnąć sukces w sztafecie pokoleń* [Family Firms: How to Succeed in the Generational Relay]. Poltext.
8. Eurostat. *Structural Business Statistics (SBS)*. Luxembourg: Publications Office of the EU.
9. GUS (Statistics Poland). *Structural Changes in Groups of National Economy Entities in the REGON Register*(annual). Warsaw. [Verify exact edition/year.]
10. NBP (Narodowy Bank Polski). *NBP Quick Monitoring -the Situation of the Enterprise Sector* (quarterly, 2021-2024). Warsaw.
11. OECD. (2023). *SME and Entrepreneurship Outlook 2023*. OECD Publishing, Paris.
12. PARP (Polska Agencja Rozwoju Przedsiębiorczości). *Report on the Condition of the SME Sector in Poland* (annual editions 2022-2024). Warsaw.
13. URE (Urząd Regulacji Energetyki / Energy Regulatory Office). *Energy price and tariff data (2021-2024)*. Warsaw.
EU regulatory framework
14. European Commission. "Fit for 55" package and the EU Emissions Trading System for buildings and road transport (ETS2).
15. Regulation (EU) 2020/852 on the establishment of a framework to facilitate sustainable investment (the EU Taxonomy Regulation).

TECHNICAL SCIENCES

UDC 621.039.7

Khvalin D.I.,*candidate of sciences (engineering), senior research worker**Institute for Safety Problems of Nuclear Power Plants, NAS of Ukraine***Mystetskyi V.A.***engineer**Institute for Safety Problems of Nuclear Power Plants, NAS of Ukraine*<https://doi.org/10.5281/zenodo.22200423>

THE MODERN METHODS FOR DETERMINATION OF MAIN PROPERTIES AND CHARACTERISTICS OF RADIOACTIVE MATERIALS

Abstract.

The main properties and characteristics of radiation-hazardous materials, which must be investigated and controlled during the radioactive materials management, are distinguished. The modern methods necessary for determining and controlling the main properties of radiation-hazardous materials are described. For each of these methods, the substantiated scientific component and its own characteristic features are shown. Accumulation of such knowledge contributes to determining the most technologically appropriate, ecologically safe and economically efficient technologies for processing and disposal of hazardous radioactive materials.

Keywords: nuclear power plant, radioactive material, determination, control, environment, nuclear safety, radiation safety.

In most cases, the radiation-hazardous material contains radioactive isotopes with the long half-lives, making such material hazardous for millennia. The long half-lives of radionuclides may exceed the time required for the protective barriers to retain the necessary properties. At the same time, the interaction of radioactive isotopes with other substances during the storage and treatment can lead to unpredictable chemical reactions, which complicates the radiation-hazardous material management [1].

When selecting and optimizing the methods for radioactive materials management, it should be taken into account that radioactive materials from the different parts of reactor may have the different levels of contamination. In particular, the management methods depend on the characteristics of nuclear material, the manufacturability and cost-effectiveness of the selected processing method [2]. From the data above, it is clear that the choice of technology for treatment and decontamination of radioactive materials is influenced by a number of factors, including the level of radioactive contamination and available radionuclides [3].

The attempts to find a solution based on the experience gained show that a long-term strategy for the safe management of spent nuclear fuel and radioactive waste is more complex than it seemed before, and that this problem has not only a technological, but also a socio-ecological, economic and moral direction [4].

For storage the large amount of hazardous radioactive materials, the construction of high-capacity repositories is accompanied by a significant financial burden even for the most developed countries. Therefore, the development of methods for effective treatment of radioactive materials with a reduction in the total volume does not lose the relevance.

The implementation of comprehensive solid radioactive waste processing at the nuclear power plants

(NPPs) before the start of decommissioning stage is a cardinal solution for problem of overfilling the solid radioactive waste storage facilities. As a result, it is possible not only to reduce the initial volume of solid radioactive waste, but also to obtain the final processing product with characteristics that enable for the final disposal [5].

Scientific understanding of the properties and characteristics of radiation-hazardous material is a prerequisite for the development of innovative technologies for its waste processing. According to the conducted analysis [6], the following main properties and characteristics of radiation-hazardous materials can be distinguished, which must be investigated and controlled during the radioactive materials management:

radioactivity level – by measuring the radiation level of radioactive material and the activity of radionuclides, which helps to determine safe storage and disposal methods;

chemical composition – to identify hazardous impurities, such as fluorine or heavy metals, which affect the choice of treatment or storage methods;

physical properties – density, porosity, mechanical strength and other characteristics that may affect the choice of treatment or storage methods;

geochemical parameters – assessment of radioactive material interaction with the environment, including the ability to dissolve in water and the mobility of radioactive elements;

gas release – study of combustion products such as CO₂, CO, radon, as well as other gases that may be released during the incineration of radioactive material, which helps to determine filtration and waste treatment methods.

For this purpose, it is advisable to use the following methods for determining the properties and characteristics of radiation-hazardous materials:

1. Radiometric measurements – using the different types of detectors to assess radiation levels and identify radionuclides in the radioactive material samples, which helps to determine the hazard and control radiation levels. The gas-discharge detectors use the ionizing radiation to generate electrical pulses in a gaseous medium, for example, Geiger-Muller type detectors, which reveal α - and β -particles. Such detectors are easy to operate and have the high sensitivity to β -radiation. Scintillation detectors use the special crystals (for example, sodium iodide) that emit light when interacting with the ionizing radiation, which is then transformed to electrical signal. Such detectors have the high sensitivity to γ -radiation and can be used for spectroscopy. The γ -rays detectors, usually scintillation-type detectors or detectors with the highly sensitive crystals, such as lutetium orthophosphate or gallium arsenide, are used to measure the level of γ -rays and identify the types of radionuclides using the spectrometry.

2. Chemical analysis – is important for detecting the hazardous impurities and determining the chemical composition. Spectroscopy is used to the study of atomic and molecular spectra; atomic absorption spectroscopy allows the determination of element concentrations by measuring the absorption of light in the atomic state. Chromatography separates the components of a sample using the mobile phase; Gas Chromatography can be used to analyze the organic impurities; and High-Performance Liquid Chromatography – to analyze the soluble compounds.

3. Physical testing – measuring the mechanical properties of hazardous radioactive material, which is important for understanding the behavior of radioactive material during the storage and treatment. Density is measured using the water displacement or pycnometry methods, which allows determining the mass and volume of sample for assess the porosity and compaction degree. Fracture, tensile, impact strength or compression testing are performed to determine the mechanical strength of radioactive material.

4. Gas Chromatography analyzes the gaseous components of radioactive material combustion products and allows the separation of gases mixture into individual components, as well as determining their concentration. Detectors such as a thermal conduction detector or a field ionization detector are used to measure the concentration of gases – the mobile phase (gas) carries a sample through a column containing the stationary phase (usually a liquid or solid adsorbent), the components of sample interact with the stationary phase in the different ways that allows them to be separated and identified.

5. Neutron activation – using the neutrons to activate atoms in the hazardous radioactive material samples, and then measuring the γ -radiation. The sample is irradiated with neutrons, which leads to the formation of radioactive isotopes, and measuring the γ -radiation from these isotopes allows the determination of element concentrations in the sample.

6. Scanning Tunneling Microscopy allows the surface of samples to be examined at the atomic level for detect the defects and structural characteristics of hazardous radioactive material (cracks, contamination, etc.). Scanning

Tunneling Microscope uses a thin probe to scan the surface of sample, the tunneling current between the probe and sample varies with the distance, allowing the atomic images of surface to be obtained.

7. Fourier Transform Infrared Spectroscopy is used to determine the chemical bonds and functional groups in the radioactive material samples. The sample is exposed to infrared radiation while the absorption at the different wavelengths is measured, which depends on the presence of certain chemical groups.

8. X-ray diffraction allows analyze the crystal structure and phase composition of sample, as well as determine the stress state and the presence of microstructural defects both in the initial and irradiated state.

9. Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy – for the detection of paramagnetic centers in the hazardous radioactive material, formed as a result of irradiation. Method helps to investigate the structural changes and defects that occur in nuclear material under radiation conditions. The sample is irradiated with an electron magnetic field, the interaction of paramagnetic centers with this field is observed, which allows to determine the types and concentrations of paramagnetic centers.

10. Thermogravimetric Analysis – for analyze the thermal stability and chemical changes in hazardous radioactive material during the heating. The sample is heated in a controlled atmosphere and the mass changes are measured as a function of temperature, allowing to determine at what temperature the chemical reactions or decompositions occur.

11. Mass Spectrometry is used to determine the mass and quantitative composition of molecules in samples, including the combustion products. The sample is ionized for generation of ions, which are then separated by the mass and measured in a mass-spectrometer, allowing the masses and concentrations of different molecules to be investigated.

Each of these methods contains a substantiated scientific component and each of them has its own characteristic features. Thus, the need to determine the physical and chemical properties of hazardous radioactive material for a specific nuclear power plant is due to the difference in the isotopic and chemical composition of radioactive materials depending on the operating conditions and operating periods of power units. The determination of criteria according to which a particular technology for radioactive materials management will be evaluated is based on a comprehensive analysis of operations under normal conditions and possible accident situations, with a focus on organization, regulation, social protection and control over the work of operating and maintenance personnel, while simultaneously ensuring the radiation safety for personnel and the environment, even in cases that are not regulated by the current norms and standards. Performing the work under particularly hazardous conditions at the facilities with limited access and using the ionizing radiation sources requires special permits and passes, specialized licensed equipment, personal protective outfits, and periodic medical examinations. On the other hand, this involves the approval of permitting and organizational documentation, as well as relevant licenses. An important component of overall process is an appropriate

strategy for selecting the employees to solve the main tasks and focus on the effective use of personnel potential. It is necessary to ensure the availability of qualified staff that undergoes periodic knowledge testing in accordance with the established requirements, as well as to develop the individual training programs using the appropriate models, simulators, and training equipment. At the same time, the training programs must be reviewed and approved. Under any circumstances, measures remain focused on the protection and implementation of professional, intellectual, legal, social and household interests and rights of personnel. The selection of technical solutions, which planned for application in the management of radiation-hazardous materials, is based on the strategy that emphasizes the use of information technologies, the continuous maintenance of existing databases, the modernization of equipment, personnel workplaces, and software updates. To investigate the radiation conditions, as well as to provide the physical and biological protection, the availability of a number of licensed specialized equipment must be ensured. In order to minimize personnel exposure and optimize design solutions, as well as to develop the alternative radiation safety technologies, it is necessary to establish the integrated information systems for monitoring the condition of premises and site. For controlling the radiation level and the presence of radioactive dust in the radiation-hazardous premises, it is advisable to develop or purchase the remotely controlled self-propelled units.

Conclusions

It is impossible to recommend only one method for determination of main properties and characteristics of hazardous radioactive materials, due to the varying

levels of radioactive materials contamination in the different parts of reactors. Depending on the degree of nuclear material activity, the different processing systems should be applied to it, including the collection, sorting, packaging, temporary storage, conditioning, transportation and long-term storage and/or disposal. Since irradiated material is a radioactive material, and its dust is also explosive, it is rationally to use robotic/automated systems at the various stages, including the transportation, storage or mechanical processing operations, without the direct contact with personnel.

Literature:

1. Khvalin D.I. The problem of radioactive material characterization. *Colloquium-journal*. 2026. Vol. 1. № 8(273). P. 90–94.
2. Khvalin D.I. The main methods of radioactive material management. *Colloquium-journal*. 2026. Vol. 1. № 17(282). P. 5–7.
3. Khvalin D.I. The main methods for treatment and decontamination of hazardous radioactive materials. *Colloquium-journal*. 2026. Vol. 1. № 19(284). P. 15–18.
4. Khvalin D.I. Management of spent nuclear fuel and radioactive waste in Ukraine. *Colloquium-journal*. 2026. Vol. 1. № 11(276). P. 90–93.
5. Khvalin D.I. The processing industry of radioactive materials in Ukraine. *Colloquium-journal*. 2026. Vol. 1. № 14(279). P. 33–36.
6. Technical and computer sciences: modern challenges, innovative solutions at the crossroads of disciplines and multidisciplinary analysis. Smirnova O., Votinov M., Ajdid Y. [et. al.]. Boston, USA: Primedia eLaunch LLC, 2026. 403 p.

PHILOLOGICAL SCIENCES

UDC: 811.111'37'373

Ahmadova Khanim

PhD in Philology

Lecturer, Department of English Language and Literature, Khazar University

<http://orcid.org/0009-0007-7394-0502><https://doi.org/10.5281/zenodo.22200549>

THE INTERRELATIONSHIP BETWEEN EXPLICIT AND IMPLICIT MEANING IN ENGLISH

Abstract.

Relevance of the topic: Understanding natural discourse requires analyzing not only overtly stated messages but also underlying pragmatic layers. In modern English linguistics, examining the dynamic boundary between explicit and implicit meanings is highly relevant for decoding complex communicative intentions, evaluative discourse, and indirect communication strategies.

Purpose of the study: The primary objective of this research is to analyze the interrelationship between explicit and implicit semantic-pragmatic components in English utterances, demonstrating how surface-level linguistic structures and contextually inferred meanings jointly construct overall communicative content.

Research methods: The study employs functional-semantic analysis, pragmatic interpretation, discourse analysis, and contextual analysis to examine key mechanisms such as explicature, implicature, presupposition, indirect speech acts, phrasal verbs, and understatement.

Results: The analysis reveals that explicitness and implicitness do not constitute rigid binary opposites; instead, they operate as gradable, mutually dependent phenomena along a continuum. Explicit linguistic structures—lexical, grammatical, and syntactic—provide the essential foundation for inferential processing. Conversely, implicit content clarifies the speaker's true pragmatic stance, showing how contextual parameters can transform apparently neutral or positive expressions into indirect criticism, requests, or warnings.

Perspectives: The findings offer valuable perspectives for further research in cognitive pragmatics, intercultural communication, contrastive linguistics, and machine learning models focused on natural language processing and sentiment analysis.

Keywords: explicit meaning, implicit meaning, explicature, implicature, context, inference, indirect speech acts, understatement.

The information conveyed in communication is not confined to the lexical and grammatical content directly expressed in an utterance. Speakers often verbalise only a certain part of the meaning they intend, assuming that the remaining part will be reconstructed by the addressee on the basis of context, shared knowledge and the communicative situation. Therefore, the meaning expressed by linguistic units and the actual communicative content of an utterance do not always correspond fully.

Explicit meaning is the content that is overtly manifested in the surface structure of an utterance and identified on the basis of the semantics of linguistic units and their grammatical relations. Implicit meaning, by contrast, encompasses the layer of information that is not formally expressed but is inferred from the overall structure of the utterance and the communicative situation. The relationship between these two types of meaning cannot be explained solely through the opposition between the “overt” and the “hidden”. Explicit content provides the linguistic material from which implicit meaning is formed, whereas implicit content determines the pragmatic orientation of the overt expression and the speaker’s communicative intention. “The particular significance of the hidden layer of meaning in pragmatic interpretation confirms that explicit and implicit meanings are components of a unified semantic-pragmatic system” [1, p. 9].

The theoretical interrelationship between explicit and implicit meaning. Explicit content consists of components that are directly observable in the linguistic form of an utterance. The lexical meanings of words, grammatical categories, syntactic relations and formal markers constitute the layer of information initially decoded by the addressee. However, this level does not always encompass the complete communicative meaning of the utterance. In order to determine the speaker’s purpose, attitude and intended conclusion, the explicit content must be related to the particular communicative situation.

A. Kapshichkin presents the formation of the overall meaning of an utterance as the result of several cognitive stages. “At the first stage, the linguistic content of the utterance is formed on the basis of the linguistic meanings of words and their interrelations. This level constitutes the layer of explicit meaning. At the second stage, the linguistic content is related to the communicative situation and the participants’ cognitive environment. As a result, the specific contextual, that is, implicit meaning of the utterance is identified. The involvement of additional cognitive assumptions creates conditions for the emergence of broader implicatures” [4, pp. 5–8].

This model demonstrates that explicit and implicit meanings are not independent stages that replace one another in a strictly sequential manner. Without explicit

linguistic material, there is no basis for inference, while without implicit interpretation, the communicative function performed by that material in a particular situation cannot be fully determined. The overall meaning of an utterance is formed through the interaction between the semantic potential of linguistic units and the addressee's contextual and cognitive activity.

A scalar relationship also exists between explicitness and implicitness. When particular information receives more extensive formal expression in an utterance, the role of contextual inference in its comprehension decreases. When linguistic means provide only the general direction of the content, the addressee's background knowledge and inferential activity acquire greater importance. Explicitness and implicitness are therefore not fixed and unchanging properties; their proportion varies depending on the structure of the utterance and the communicative circumstances.

The mutual formation of explicature and implicature. D. Wilson and D. Sperber explain the relationship between explicit and implicit content through the concepts of explicature and implicature. An explicature is the propositional content obtained when the logical form encoded by language is developed through reference assignment, disambiguation, the completion of semantic incompleteness and contextual enrichment. An implicature, by contrast, is a proposition that is not represented in the overt structure of the utterance but is identified inferentially as part of its relevant interpretation [7, p. 10; pp. 159–160]. For example: *He will arrive in a minute.*

The linguistic structure of the sentence indicates that a particular person will arrive after a short period of time. However, the identity of the referent of the pronoun *he*, the place to which that person will arrive, and whether the expression *in a minute* denotes exactly one minute or merely an approximate short interval can be determined only through context. "Even explicit content is not simply the result of mechanical decoding; pragmatic inference is required in order to construct a complete propositional meaning" [7, pp. 9–10].

The interrelationship between explicature and implicature becomes clearer in the following dialogue:

- *Do you want to join us for supper?*
- *No, thanks. I've eaten.*

The explicit content of the reply indicates that the second speaker has eaten. Nevertheless, the communicative outcome of the exchange is not limited to this fact. From the reply, the addressee infers that the speaker does not wish, or does not need, to join the supper. When the utterance *I've eaten* is expanded into *I've already eaten supper tonight*, the amount of linguistically expressed information increases and the content becomes more explicit. However, both variants may lead to the same implicit conclusion [7].

Explicature and implicature are not constructed as completely separate and strictly sequential stages. The addressee does not first determine the entire explicit content of the utterance and only then proceed to an implicit conclusion. The intended implicature influences the direction in which the overt content is enriched, while the resulting explicature restricts the range of

possible implicatures. Thus, explicit and implicit components are adjusted in parallel and in mutual interaction on the basis of expectations of relevance [7, pp. 13–14; 76–77; 107].

Explicitness, implicitness and indirect expression. In analysing explicitness and implicitness, it is important to distinguish between the concepts of "direct" and "indirect". Explicitness and implicitness characterise the extent to which the content of an utterance is represented in its linguistic structure, whereas directness and indirectness describe the manner in which that content is presented. For this reason, explicit evaluation is not always expressed directly, and indirect evaluation is not necessarily implicit.

In explicit evaluation, attitude is clearly conveyed through formal linguistic markers. In implicit evaluation, by contrast, the evaluative stance is not derived solely from the lexical meanings of individual words but is identified through context, background knowledge and inference. Panteyeva divides evaluative forms into three groups: explicit-direct, explicit-indirect and implicit evaluation. She concludes that "although implicit evaluation is expressed indirectly, not every indirect construction can be regarded as implicit" [5, pp. 125–130]. For example: *Yes, excellent! Much better than at the NHK when the triple toe loop was downgraded. Great star! Outstanding, lovely, beaming smile and so there should be.*

In this example the words *excellent, great, outstanding, lovely* and *beaming* overtly express positive evaluation. Since evaluative semes are present in the lexical structure of these words, the positive orientation of the utterance can be identified without additional inference. There is therefore a direct correspondence between the explicit content and the speaker's communicative stance [5, p. 127].

Explicit evaluation may also be realised through an indirect syntactic form: *She's quite sensational. Has she done enough to get the gold medal here? It's very possible.* The adjective *sensational* directly conveys a positive assessment. The rhetorical question that follows, together with the reply *It's very possible*, also creates a favourable attitude towards the athlete's performance. However, this attitude is presented indirectly through a question-and-answer structure. Accordingly, the example contains both explicit-direct and explicit-indirect evaluation [5, p. 129].

Explicit and implicit components may interact within the same utterance. "Whereas explicit meaning is directly expressed through lexical and grammatical means, implicit content is formed on the basis of context, phraseological units, situational knowledge and inference. As a result of this interaction, overt evaluation and an indirectly conveyed attitude or criticism create a unified semantic-pragmatic whole within the utterance" [5, pp. 129–130].

The role of context in the formation of implicit evaluation. Context is one of the principal mechanisms underlying the relationship between explicit and implicit meaning. It not only enables the identification of meanings that are not formally expressed, but may also alter the evaluative orientation of linguistic units that appear semantically neutral or positive.

On the basis of their analysis of materials published on CNN.com, I. Ishchenko and Y. Konopatskaya conclude that “explicit evaluation is generated primarily through lexical units possessing evaluative semantics. Implicit evaluation, by contrast, is formed through the interaction of the immediate and broader context, extralinguistic knowledge, metaphor, quotation, irony, antithesis, phraseological units and euphemisation” [3, pp. 81–87]. For example: *The vast majority of them are trapped in asylum limbo and living in conditions that Europe’s human rights watchdog last week described as “abysmal”*.

The semantic structure of the adjective *abysmal* contains the evaluative meaning “extremely bad”. The negative attitude towards the living conditions is therefore expressed explicitly and its identification does not require complex inference [3, p. 82].

Implicit negative evaluation may arise from a contradiction between the literal content of an utterance and the actual communicative situation. An expression that appears positive or neutral at the surface level may acquire an ironic meaning within its context and thereby convey criticism indirectly. In such cases, “the addressee infers the negative evaluation not from the direct semantics of the utterance, but from the contextual incongruity and the speaker’s communicative intention” [3, p. 85].

Apparently neutral words may also acquire evaluative potential within a particular context: *The officer was referring to the so-called Migrant Protection Protocols programme...*

Trump administration proposes charging for asylum applications, joining only 3 countries.

In the first example, the expression *so-called* suggests a discrepancy between the name of the programme and its actual consequences. In the second example, the adverb *only* emphasises that the proposal is implemented in merely three countries, thereby suggesting its unusual and controversial character. In both examples, the basic meanings of the words are explicit, whereas their negative evaluative function emerges within the context [3, p. 86].

Of the 617 instances of evaluation identified in the study, 367 were explicit and 250 were implicit. Explicit evaluation constituted 59.5 per cent of the total material, while implicit evaluation accounted for 40.5 per cent. Nevertheless, the means used to express implicit evaluation were structurally and stylistically more diverse. This finding demonstrates that explicit and implicit devices in media discourse are not opposing mechanisms, but components that jointly form a unified strategy of influence [3, pp. 86–87].

Explicit meaning and implicit intention in indirect speech acts. The distinction between explicit meaning and implicit communicative intention is particularly evident in indirect speech acts. In such utterances, the grammatical form of the sentence does not fully correspond to its actual communicative function. For example: *It is raining outside.*

The explicit content of the sentence states that it is raining outside. In a particular situation, however, the utterance may convey such implicit intentions as “*take your umbrella*”, “*do not go outside*”, “*wear something*

warm” or “*close the window*”. Which of these interpretations is intended depends on the shared knowledge of the speaker and the addressee, as well as on the communicative situation. The explicit information provides the linguistic basis for identifying an implicit warning, piece of advice or request [9, pp. 10–12].

Implicit meaning is not merely the opposite of explicit content. An explicitly expressed fact serves as necessary evidence for identifying an implicit speech act. By relating that fact to the communicative situation, the addressee determines the speaker’s actual intention.

Explicit and implicit components in lexical meaning. The relationship between explicit and implicit meaning is realised not only at the level of the complete text and discourse, but also within the semantic structure of individual lexical units. In causative constructions formed with phrasal verbs in English, the lexical meaning of the verb and the directional component explicitly expresses certain features of the action. Nevertheless, the manner of the action, the spatial positions of the participants and its communicative function are often inferred from context. According to Y. Yermolayeva, “the correct interpretation of phrasal verbs requires consideration of both explicit lexical meaning and implicit situational information” [8, pp. 99–101]. For example: *I hoped he would tell me to go to bed, but instead he motioned me down.*

The verb *motioned* explicitly indicates that the action was directed by means of a gesture. The component *down* indicates a particular direction. However, the sentence itself does not fully determine whether the addressee is expected to go downstairs or to sit down in the place where they are standing. This spatial relation is inferred from the preceding context. The general model of the action is explicit, whereas its specific situational realisation is implicit [8, p. 100].

In another example, this information receives formal expression: *I quickly shooed them away by saying the boxes weren’t toys.* The construction *by saying* makes explicit that the act of sending them away was carried out verbally. The component that remains implicit in the first example is overtly expressed through an additional linguistic unit in the second. This comparison demonstrates that the same phrasal verb may create different degrees of explicitness in different contexts [8, p. 101].

Smiling, Milton unlocked the door and bowed him in [8, p. 103]. The basic meaning of the verb *bowl* refers to a gesture performed with the head or body. The component *in*, together with the information that the door was opened, enables this gesture to be understood as an invitation to enter. While the physical action is presented explicitly, its communicative function is inferred from context.

Understatement and the distinction between explicit expression and implicit intention. In English communicative culture, understatement is one of the characteristic speech strategies that demonstrates the interaction between explicit and implicit meaning. Through this device, the speaker expresses the actual intensity of an event, emotion or evaluation by means of a weaker

linguistic form. Although the explicit content of the utterance appears neutral or moderate, context and cultural knowledge generate a stronger implicit meaning.

According to V. Ivanova's analysis, "understatement in the English linguistic worldview is associated with restraint, avoidance of the overt expression of emotion, modesty, irony and the maintenance of social distance" [2, pp. 76–88]. The author illustrates this point with the following example: *I don't object to you, you know*.

The literal meaning of the sentence may be understood as "You know, I have nothing against you". However, in a communicative situation in which the direct expression of love is avoided, the utterance may function as an indirect presentation of strong emotional attachment. The weakness of the explicit expression does not indicate weakness of feeling; rather, it reflects its culturally restrained verbalisation. The addressee must identify the difference in intensity between what is said and what is intended [2, pp. 78–79].

Another example is: *That's a nice piece of work. Yes, it's not so bad*.

When used as a response to praise, the expression *It's not so bad* may convey modesty, agreement and a positive attitude. When the same sentence is presented as an initial evaluation of the work, however, it may generate an implicit meaning of criticism. Thus, an unchanged explicit structure may express different and even contradictory implicit evaluations depending on context [2, p. 81].

A rather unsatisfactory term's work. This expression is a mitigated version of the more severe evaluation *a poor term's work*. The word *rather* reduces the apparent intensity of the criticism but does not eliminate the negative attitude. On the basis of situational and cultural knowledge, the addressee understands that the teacher in fact regards the result as seriously unsatisfactory [2, p. 82].

Within understatement, a discrepancy of quantity and intensity arises between explicit expression and implicit intention. The speaker says less than is intended, yet the selected linguistic form provides the addressee with sufficient cues to infer a broader meaning. In this case, implicit meaning is formed not from the literal semantics of the words alone, but from the comparison of that semantics with the situation, culturally established norms of behaviour and the speaker's communicative position.

Conclusion. Explicit and implicit meanings constitute semantic-pragmatic layers that jointly form a unified communicative content. Explicit content is directly expressed in the structure of linguistic units,

whereas implicit meaning arises through context, pre-supposition, background knowledge and inference. The boundaries between these two layers of meaning are not fixed and their relative proportion is determined by the type of discourse, the communicative situation and the addressee's interpretative activity. The complete meaning of a text can be revealed only through an analysis of the interaction between its explicit and implicit components.

References:

1. Həsənova N. A. İngilis dili mətnlərində mənanın yaranmasının koqnitiv əsasları: filologiya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın avtoreferatı. Bakı, 2022. 28 s.
2. Иванова В. Г. Лингвокультурный концепт Understatement в английской языковой картине мира // Мир – Язык – Человек: материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Владимир: Изд-во ВлГУ, 2012. С. 76–88.
3. Ищенко И. Г., Конопацкая Е. В. Эксплицитные и имплицитные средства репрезентации оценки в публикациях сайта CNN.com о проблемах миграции // Теоретическая и прикладная лингвистика. 2021. Вып. 7, № 3. С. 79–89. DOI: 10.22250/2410-7190_2021_7_3_79_89.
4. Капшичкин А. В. Имплицитность в контексте перевода: автореф. дис. ... канд. филол. наук. Москва, 2003. 32 с.
5. Пантеева К. В. Понятия эксплицитности и имплицитности в контексте категории оценочности: на материале британского спортивного дискурса // Вестник Самарского университета. История, педагогика, филология. 2020. Т. 26, № 1. С. 125–133. DOI: 10.18287/2542-0445-2020-26-1-125-133.
6. Sperber D., Wilson D. Relevance: Communication and Cognition. 2nd ed. Oxford–Cambridge, MA: Blackwell Publishers, 1995.
7. Wilson D., Sperber D. Meaning and Relevance. Cambridge: Cambridge University Press, 2012.
8. Ермолаева Е. В. Эксплицитное и имплицитное в интерпретации каузативных ситуаций с английскими фразовыми глаголами // Филологические науки. Вопросы теории и практики. Тамбов: Грамота, 2018. № 3 (81). Ч. 1. С. 99–102.
9. Yusifova P. T. İngilis və Azərbaycan dillərində mədəniyyətlərarası ünsiyyət zamanı örtülü mənanın ifadəsi: filologiya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın avtoreferatı. Bakı, 2024. 36 s.

ECONOMIC SCIENCES

УДК: 338.43:634:330.34(477)

Баиштанник Тарас Петрович

здобувач, Східноєвропейський Університет імені Рауфа Аблязова

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9682-7269><https://doi.org/10.5281/zenodo.22200651>**СУЧАСНІ ПРІОРИТЕТИ ДЕРЖАВНОЇ ПІДТРИМКИ СТАЛОГО РОЗВИТКУ ПЛОДОВО-ЯГІДНОЇ ГАЛУЗІ В СИСТЕМІ ПОВОЄННОГО ВІДНОВЛЕННЯ ЕКОНОМІКИ****Bashtannyk Taras**

Postgraduate Student, Rauf Ablyazov East European University

CURRENT PRIORITIES FOR GOVERNMENT SUPPORT OF SUSTAINABLE DEVELOPMENT IN THE FRUIT AND BERRY SECTOR IN THE CONTEXT OF POST-WAR ECONOMIC RECOVERY**Анотація.**

У статті обґрунтовано сучасні пріоритети державної підтримки сталого розвитку плодово-ягідної галузі України з урахуванням завдань повоєнного відновлення економіки. Розкрито специфіку функціонування галузі, пов'язану з тривалим інвестиційним циклом, значною капіталомісткістю закладання багаторічних насаджень та відтермінованим характером отримання економічної віддачі. Доведено необхідність переходу від оцінювання державної підтримки за обсягами бюджетного фінансування до визначення результативності використання залучених ресурсів. Запропоновано методичний підхід до комплексного оцінювання результативності державної підтримки за п'ятьма взаємопов'язаними рівнями: безпеково-відновлювальним, виробничо-інвестиційним, ринковим, інноваційним і соціально-територіальним. Обґрунтовано формування часткових індексів і запропоновано Індикатор результативності державної підтримки, що забезпечує можливість кількісного визначення досягнутих результатів і виявлення відхилень між окремими напрямками фінансування. Запропоновано диференціацію територій України відповідно до домінуючих обмежень розвитку плодово-ягідної галузі та пріоритетів державного впливу. Практична реалізація запропонованого підходу спрямована на підвищення адресності бюджетного фінансування, відновлення виробничого потенціалу, активізацію приватних інвестицій, технологічне оновлення та формування передумов для сталого розвитку плодово-ягідної галузі.

Abstract.

The article provides a scientific rationale for the current government priorities for supporting the sustainable development of Ukraine's fruit and berry sector in the context of post-war economic recovery. Particular attention is paid to the economic specificities of perennial crop production, including a long investment cycle, substantial initial capital requirements, delayed returns on investment, and the long-term consequences associated with the loss or damage of productive orchards and berry plantations. It is argued that, under current conditions, government support should extend beyond conventional budgetary incentives to serve as an instrument for restoring production capacity, stimulating investment, facilitating technological modernization, maintaining employment, and strengthening the economic resilience of rural areas. The study substantiates the need to shift the focus from measuring government support primarily in terms of allocated budgetary resources towards assessing the actual outcomes generated through their use. A methodological approach to the comprehensive assessment of the effectiveness of government support is proposed, based on five interrelated dimensions: security and recovery, production and investment, market development, innovation, and socio-territorial development. Partial indices are introduced for each dimension and subsequently integrated into an overall Government Support Effectiveness Indicator. This approach enables quantification of the outcomes of public financing, identification of imbalances across individual areas of support, and assessment of their contribution to the sustainable development of the fruit and berry sector. The proposed assessment framework also provides an analytical basis for comparing the effectiveness of individual support measures and for identifying areas where public resources can generate the greatest recovery and development effects. The study further proposes a differentiated approach to government support based on the prevailing development constraints and recovery needs of Ukrainian regions. Accordingly, recovery-oriented, stabilization and adaptation, investment and production, and infrastructure and market-oriented models of government intervention are distinguished. The proposed approach links the selection of support instruments with the actual needs of producers, the extent of production losses, investment potential, infrastructure availability, technological modernization, and expected economic and social outcomes. Its practical implementation is intended to improve the targeting and effectiveness of public financing, mobilize private investment, restore productive assets, develop post-harvest and market infrastructure, promote technological renewal, and strengthen the long-term sustainability of Ukraine's fruit and berry sector within the broader framework of post-war economic recovery.

Ключові слова: сталий розвиток, плодово-ягідна галузь, державна підтримка, повоєнне відновлення, державне фінансування, інвестиції, багаторічні насадження, результативність державної підтримки, інноваційний розвиток, післязбиральна інфраструктура, територіальна диференціація, продовольча безпека.

Keywords: sustainable development, fruit and berry sector, government support, post-war recovery, public funding, investment, perennial plantations, government support effectiveness, innovative development, post-harvest infrastructure, territorial differentiation, food security.

Вступ. Функціонування плодово-ягідної галузі України сформували нові умови для економічного середовища діяльності її суб'єктів. До традиційних ризиків, пов'язаних із кон'юнктурними коливаннями та специфікою відтворення багаторічних насаджень, додалися виклики, спричинені введенням у країні воєнного стану.

Пошкодження виробничої та транспортної інфраструктури, втрата частини багаторічних насаджень, мінне забруднення сільськогосподарських угідь, порушення усталених каналів постачання і реалізації продукції, відтік кадрового потенціалу з сільських територій, обмеження доступу до фінансування, перебої в енергопостачанні, формують додаткові обмеження для стабільного ведення господарської діяльності. Особливого значення ці проблеми набувають з огляду на тривалий цикл відтворення багаторічних насаджень і складність швидкого відновлення втрачених виробничих потужностей. За таких умов державна підтримка розглядається як важливий інструмент збереження економічної спроможності виробників для відновлення виробничого потенціалу та створення передумов для переходу плодово-ягідної галузі до сталої моделі розвитку [9].

Проблематика державної підтримки, інвестиційного забезпечення та сталого розвитку плодово-ягідної галузі представлена у працях науковців у контексті пошуку інструментів підвищення економічної ефективності виробництва та конкурентоспроможності садівництва. Галат Л. М. досліджує державну фінансову підтримку галузі як один із чинників посилення її конкурентних позицій, акцентуючи увагу на необхідності спрямування державних ресурсів не лише на відновлення насаджень, а й на розвиток інфраструктури, переробки, реалізації продукції та кооперації малих виробників [1]. Водночас Л. П. Слепцова розглядає державну підтримку як передумову активізації інноваційного розвитку плодово-ягідних підприємств галузі, що набуває особливого значення з огляду на капіталомісткість і необхідність їх технологічного оновлення [2]. Інвестиційна складова розвитку плодово-ягідної галузі висвітлена О. Червком, І. Франівим та І. Корпало, які обґрунтовують взаємозалежність інноваційної активності, інвестиційного забезпечення та економічної ефективності виробництва плодово-ягідної продукції в регіонах України [3]. Автори наголосили на недостатній інноваційній активності та необхідності формування належних організаційно-економічних передумов для освоєння нововведень. Подальшого розвитку зазначена проблематика набуває у працях Вдовенко Н. М., Демченка О. В., Печка В. С., Рибалка С. В., де сталий розвиток плодово-ягідної галузі розглядається з

урахуванням нових економічних ризиків і завдань повоєнного відновлення [4].

Окремий напрям сучасних досліджень пов'язаний із цифровізацією управлінських процесів. Лагодієнко Н. В. обґрунтовує трансформацію системи аналізу й аудиту витрат у плодово-ягідній галузі на основі хмарних технологій, розглядаючи цифровізацію як інструмент підвищення прозорості та інвестиційної привабливості галузі в умовах воєнного стану [6]. Новий напрям наукової дискусії формують дослідження фінансово-економічних умов функціонування галузі під час воєнного стану. Власюк С. А., Тиховський М. І., Лебід І. Ю. та Заярна В. О. розглядають державну фінансову підтримку аграрного сектору як важливий елемент забезпечення його сталого розвитку за умов воєнних ризиків [7]. Теоретичні засади галузевого регулювання також розкрито Коробовою Н. М., яка дослідила методи державного впливу з позицій орієнтації економіки на вимоги безпеки та якості [8]. Методичний аспект проблеми поглибила Костюк Л. А., якою досліджено підходи до оцінювання та моделювання сталого розвитку садівництва [10]. Разом із тим аналіз наукового доробку засвідчує, що наявні дослідження переважно зосереджені на окремих складових проблеми – фінансовій підтримці, інвестиціях, інноваціях, витратах задля сталого розвитку садівництва. Недостатньо опрацьованим залишається питання комплексного оцінювання результативності державної підтримки плодово-ягідної галузі з одночасним урахуванням безпеково-відновлювальних, виробничо-інвестиційних, ринкових, інноваційних та соціально-територіальних результатів її реалізації. Це зумовлює необхідність удосконалення методичного забезпечення оцінювання державної підтримки та обґрунтування її територіальної диференціації відповідно до масштабів втрат, потенціалу відновлення й визначення базових пріоритетів сталого розвитку плодово-ягідної галузі в умовах повоєнного відновлення економіки України.

Метою статті є удосконалення методичного забезпечення державної підтримки сталого розвитку та наукового обґрунтування пріоритетів плодово-ягідної галузі шляхом комплексної оцінки результативності диференціації інструментів державного впливу відповідно до потреб повоєнного відновлення економіки України.

Виклад основного матеріалу дослідження. Особливий характер державної підтримки плодівництва та ягідництва визначається насамперед специфікою інвестиційного циклу виробництва багаторічних культур. Формування продуктивних насаджень потребує значних обсягів фінансових ресурсів уже на початковій стадії виробничого процесу, тоді як

економічна віддача від вкладеного капіталу формується поступово, у міру вступу насаджень у період товарного плодоношення. Упродовж цього часу виробник несе витрати, пов'язані з придбанням садивного матеріалу, підготовкою земельної ділянки, створенням систем зрошення, придбанням техніки й обладнання, виконанням технологічних операцій та оплатою праці.

У результаті виникає часовий лаг між здійсненням первинних інвестицій та одержанням достатніх надходжень від реалізації продукції, що обмежує можливості самофінансування, збільшує потребу в оборотному капіталі та посилює фінансові ризики для виробників. Саме тривалість інвестиційного циклу та відтермінований характер економічної віддачі зумовлюють необхідність застосування таких інструментів державної підтримки, які враховують специфіку відтворення багаторічних насаджень. На відміну від виробництва однорічних сільськогосподарських культур, плодово-ягідна галузь має тривалий цикл формування та відтворення виробничого потенціалу, що істотно змінює економічні наслідки втрати насаджень. Якщо пошкодження або загибель посівів однорічних культур за наявності необхідних ресурсів дає змогу відновити виробничий процес уже в наступному сезоні, то втрата промислового саду чи ягідника має довгострокові наслідки. Проблема не обмежується втратою врожаю поточного року, а також втратою раніше інвестованого капіталу та доходів, які могли бути сформовані протягом подальшого періоду експлуатації насаджень. Їхнє відновлення потребує повторного інвестування та проходження нового циклу — від закладання до досягнення економічно значущого рівня продуктивності. Відтак багаторічні насадження доцільно розглядати не лише як основу виробничого процесу, а й як довгостроковий біологічний актив, у якому зосереджені інвестиції та потенціал для формування майбутньої економічної вигоди. Тому у сучасних умовах роль державної підтримки плодово-ягідної галузі не обмежується фінансовим стимулюванням виробничої діяльності, а набуває ширшого економічного змісту, особливо в контексті воєнних втрат і майбутньої відбудови. Її спрямування має передбачати збереження діючого виробничого потенціалу та відновлення втрачених активів, активізацію інвестиційних процесів, збереження робочих місць і пожвавлення господарської діяльності на сільських територіях. За таких умов доцільним є стимулювання технологічного оновлення виробництва, розвитку інфраструктури зберігання та переробки, а також зміцнення конкурентних позицій вітчизняної плодово-ягідної продукції. Розширення бюджетного фінансування за таких умов має супроводжуватися підвищенням адресності та результативності державної підтримки, що дасть змогу спрямувати фінансові ресурси на відновлення та сталий розвиток галузі.

Оцінювання державної підтримки плодово-ягідної галузі потребує виходу за межі кількісного аналізу обсягів бюджетних коштів і чисельності суб'єктів господарювання, охоплених відповідними програмами. Зазначені показники дають

змогу визначити масштаби фінансової участі держави, однак не розкривають фактичної віддачі спрямованих ресурсів та їхнього внеску у відновлення й подальший розвиток галузі.

У цьому контексті значення набуває оцінювання змін, досягнутих у результаті державного фінансування, зокрема щодо відтворення виробничого потенціалу, залучення інвестицій, розбудови потужностей для зберігання, сортування та переробки продукції, технологічного оновлення виробництва, створення робочих місць і пожвавлення економічної діяльності на сільських територіях. Це зумовлює необхідність формування комплексного методичного підходу, орієнтованого на оцінювання не обсягу наданої підтримки, а результатів, отриманих унаслідок її використання.

З цією метою запропоновано систематизувати відповідні індикатори за п'ятьма взаємопов'язаними складовими або за кожним із п'яти рівнів державної підтримки: безпеково-відновлювальним, виробничо-інвестиційним, ринковим, інноваційним та соціально-територіальним.

Сукупне оцінювання яких дає змогу визначити результативність державної підтримки з позицій забезпечення сталого розвитку плодово-ягідної галузі.

Запропонований до практичного провадження методичний підхід передбачає формування п'яти часткових індексів і на їх основі — Індикатора результативності державної підтримки, а також додаткове врахування збалансованості результатів між окремими складовими.

1. Безпеково-відновлювальний індекс (ІБВ) охоплює повернення земель до господарського використання, гуманітарне розмінування та відновлення необхідної інфраструктури та визначається за формулою (1):

$$ІБВ = \sum(w_j \times z_j)$$

де ІБВ — індекс безпеково-відновлювальної результативності; w_j — ваговий коефіцієнт відповідного показника; z_j — його нормалізоване значення.

Даний показник характеризує результативність державної підтримки щодо повернення земель до безпечного господарського використання, розмінування та відновлення виробничих активів і інфраструктури.

2. Виробничо-інвестиційний індекс (ІВІ) відображає результативність державної підтримки у частині співфінансування створення нових багаторічних насаджень, залучення приватного і кредитного капіталу та модернізації матеріально-технічної бази та розраховується за формулою (2):

$$ІВІ = \sum(w_j \times z_j)$$

3. Ринковий індекс (ІР) характеризує розвиток фруктосховищ, холодильних потужностей, сортування, пакування, транспортування та переробки, а також скорочення післязбиральних втрат. значення показника визначається відповідно до формули (3):

$$ІР = \sum(w_j \times z_j)$$

4. Інноваційний індекс (ІА) відображає поширення цифрових, сучасного зрошення, ресурсозберігаючих технологій, автоматизованого контролю й енергоефективних рішень. Оцінювання показника

здійснюється на основі такого співвідношення за формулою (4):

$$ПА = \sum(w_j \times z_j)$$

5. Соціально-територіальний індекс (ICT) характеризує створення та збереження робочих місць, підтримку підприємницької активності, територіальну спрямованість фінансування та відновлення постраждалих громад. Показник відображає вплив державної підтримки на зайнятість, підприємницьку активність, відновлення постраждалих громад і скорочення просторової нерівності, його розрахунок здійснюється за формулою (5):

$$ICT = \sum(w_j \times z_j)$$

Оскільки первинні показники мають різні одиниці вимірювання, їх безпосереднє агрегування є методично некоректним. Тому другим етапом є упорядкування показників, у результаті якого вони приводяться до безрозмірного інтервалу від 0 до 1.

Для показників-стимуляторів, збільшення яких свідчить про підвищення результативності державної підтримки. Математичне представлення показника наведено у формулі (6):

$$z_{ij} = (x_{ij} - x_{j\min}) / (x_{j\max} - x_{j\min})$$

де: z_{ij} – нормалізоване значення j -го показника для i -го об'єкта оцінювання; x_{ij} – фактичне значення j -го показника; $x_{j\min}$ – мінімальне значення j -го показника в досліджуваній сукупності; $x_{j\max}$ – максимальне значення j -го показника в досліджуваній сукупності.

До стимуляторів належать, зокрема, площа відновлених земель, обсяг приватних інвестицій, рівень технологічного охоплення, місткість фруктосховищ, площа нових багаторічних насаджень, кількість створених робочих місць.

Для показників-дестимуляторів, зростання яких характеризує погіршення результативності, використовується формула (7):

$$z_{ij} = (x_{j\max} - x_{ij}) / (x_{j\max} - x_{j\min})$$

До дестимуляторів можуть бути віднесені післязбиральні втрати, ресурсомісткість виробництва, частка земель, що залишаються недоступними для

господарського використання, та інші показники, зростання яких негативно впливає на сталий розвиток галузі.

На третьому етапі формуються часткові індекси результативності для кожного з 5 рівнів державної підтримки.

Для кожної складової виконується умова:

$$\sum w_j = 1.$$

Таким чином, кожний частковий індекс набуває значення в інтервалі:

$$0 \leq I_k \leq 1.$$

Чим ближче значення часткового індексу до 1, тим вищою є результативність державної підтримки за відповідним напрямом.

На наступному етапі часткові індекси формують Індикатор результативності державної підтримки за сталого розвитку плодово-ягідної галузі (5):

$$IPDP = \alpha_1 IBV + \alpha_2 IBI + \alpha_3 IP + \alpha_4 IPA + \alpha_5 ICT$$

де, IPDP – індикатор результативності державної підтримки; IBV – безпеково-відновлювальний індекс; IBI – виробничо-інвестиційний індекс; IP – ринковий індекс; IPA – інноваційний індекс; ICT – соціально-територіальний індекс; $\alpha_1 \dots \alpha_5$ – вагові коефіцієнти відповідних складових.

$$\text{При цьому: } \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3 + \alpha_4 + \alpha_5 = 1. \quad (6)$$

На початковому етапі апробації методикою підходу, за відсутності емпірично обґрунтованих підстав для надання переваги окремій складовій, застосовується принцип рівнозначності: $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 = \alpha_4 = \alpha_5 = 0,20$.

Тоді Індикатор результативності державної підтримки набуває вигляду:

$$IPDP = 0,20IBV + 0,20IBI + 0,20IP + 0,20IPA + 0,20ICT$$

Водночас у подальшій апробації методики вагові коефіцієнти можуть бути диференційовані із застосуванням експертного оцінювання, методу аналізу ієрархій або статистичних методів оцінювання внеску окремих складових у загальну результативність державної підтримки (табл. 1) (7).

Таблиця 1.

Методичне представлення рівнів державної підтримки сталого розвитку плодово-ягідної галузі

Рівень державної підтримки	Зміст рівня	Показники	Розрахункова формула	Економічне значення
I. Безпеково-відновлювальний	Гуманітарне розмінування; повернення земель до господарського використання; відновлення критичної виробничої, енергетичної та меліоративної інфраструктури	Площа земель, повернутих до використання; площа розмінованих земель; частка відновлених виробничих активів	$K_{\text{бв}} = (S_{\text{вр}} / S_{\text{п}}) \times 100 \%;$ $K_{\text{ва}} = (V_{\text{відн}} / V_{\text{втр}}) \times 100 \%$	$K_{\text{бв}}$ – характеризує частку земель, відновлених для безпечного господарського використання; $K_{\text{ва}}$ – ступінь відновлення втрачених чи пошкоджених виробничих активів
II. Виробничо-інвестиційний	Співфінансування створення багаторічних насаджень; залучення кредитного та приватного капіталу; оновлення матеріально-технічної бази	Обсяг приватних інвестицій; обсяг державної підтримки; площа нових насаджень; інвестиції на 1 га	$K_{\text{ім}} = I_{\text{пр}} / D_{\text{п}};$ $I_{\text{га}} = (I_{\text{пр}} + D_{\text{п}}) / S_{\text{п}}$	$K_{\text{ім}}$ – відображає обсяг приватних інвестицій, мобілізованих однією гривнею державної підтримки; $I_{\text{га}}$ – сукупну інвестиційну місткість 1 га нових насаджень
III. Ринковий	Розвиток фруктовосховищ, холодильних комплексів, сортування, пакування, логістики та переробки	Місткість сховищ; обсяг виробництва; частка продукції, охопленої зберіганням; післязбиральні втрати	$K_{\text{із}} = M_{\text{сх}} / Q \times 100 \%;$ $K_{\text{пв}} = (Q_{\text{до}} - Q_{\text{після}}) / Q_{\text{до}} \times 100 \%$	$K_{\text{із}}$ – показує рівень забезпечення виробленої продукції потужностями зберігання; $K_{\text{пв}}$ – характеризує частку післязбиральних втрат
IV. Інноваційний	Цифровізація, точне садівництво, автоматизований контроль, сучасне зрошення, енергозбереження	Площа насаджень із сучасними технологіями; загальна площа насаджень; витрати ресурсів на одиницю продукції	$K_{\text{іт}} = S_{\text{іт}} / S_{\text{заг}} \times 100 \%;$ $K_{\text{ре}} = Q / R$	$K_{\text{іт}}$ – відображає технологічне охоплення галузі; $K_{\text{ре}}$ – ресурсовіддачу, тобто обсяг продукції на одиницю використаного ресурсу
V. Соціально-територіальний	Зайнятість, підприємницька активність, відновлення постраждалих громад та скорочення територіальної нерівності	Кількість створених робочих місць; обсяг підтримки; кількість підтриманих підприємств на постраждалих територіях; загальна кількість отримувачів	$K_{\text{рм}} = N_{\text{рм}} / D_{\text{п}};$ $K_{\text{тс}} = N_{\text{пост}} / N_{\text{заг}} \times 100 \%$	$K_{\text{рм}}$ – характеризує соціальну віддачу державної підтримки через створення робочих місць; $K_{\text{тс}}$ – територіальну спрямованість підтримки на постраждалі території

Примітка: розроблено автором

При цьому, $S_{\text{вр}}$ є площею земель, які повернені до господарського використання; $S_{\text{п}}$ – площа земель, що потребувала відновлення/розмінування; $V_{\text{відн}}$ – вартість або обсяг відновлених активів; $V_{\text{втр}}$ – вартість або обсяг втрачених/пошкоджених активів; $I_{\text{пр}}$ – приватні інвестиції; $D_{\text{п}}$ – обсяг державної підтримки; $S_{\text{п}}$ – площа новостворених насаджень; $M_{\text{сх}}$ – місткість доступних фруктовосховищ; Q – обсяг виробленої продукції; $Q_{\text{до}}$ – обсяг продукції до зберігання; $Q_{\text{після}}$ – обсяг втраченої продукції; $S_{\text{іт}}$ – площа насаджень із впровадженими інноваційними/адаптаційними технологіями; $S_{\text{заг}}$ – загальна

площа насаджень; R – обсяг використаного ресурсу; $N_{\text{рм}}$ – кількість створених робочих місць; $N_{\text{пост}}$ – кількість підтриманих суб'єктів на постраждалих територіях; $N_{\text{заг}}$ – загальна кількість отримувачів даної підтримки.

Практична реалізація територіальної диференціації державної підтримки сталого розвитку плодово-ягідної галузі запропонованого методичного підходу ґрунтується на диференціації областей України відповідно до характеру обмежень сталого розвитку плодово-ягідної галузі та пріоритетного

напрямку державного впливу. Такий підхід відрізняється від традиційного адміністративно-територіального групування, оскільки вихідним критерієм є не географічне розташування області, а домінуюча потреба в державній підтримці та очікуваний результат її застосування.

У межах запропонованого підходу виділено чотири типи територій:

I група – території пріоритетного відновлення виробничого потенціалу. До першої групи віднесено Херсонську, Запорізьку, Донецьку, Харківську, Миколаївську та Луганську області. Визначальною характеристикою цієї групи є безпекові та відновлювальні обмеження господарської діяльності: недоступність частини земель, наслідки бойових дій та окупації, міне забруднення, пошкодження виробничої, меліоративної, транспортної та енергетичної інфраструктури. Для зазначених територій формується відновлювальна модель державної підтримки, у якій послідовність державного впливу передбачає такі дії: обстеження та розмінування земель, повернення земель до використання, відновлення водо- та енергозабезпечення, відтворення втрачених багаторічних насаджень, відновлення матеріально-технічної бази, повернення виробників до діяльності. Пріоритет державної підтримки зміщується від стимулювання простого розширення площ до відновлення виробничого потенціалу. Для суб'єктів плодово-ягідної галузі цієї групи практичними інструментами є підвищення інтенсивності грантового співфінансування відновлювальних проєктів у межах чинних програм, компенсація гуманітарного розмінування, фінансування відновлення зрошення, підтримка закладання насаджень замість втрачених, пільгове кредитування та фінансування енергетичної автономності виробництва. Результатом державного впливу є повернення виробничого ресурсу в економічний обіг, а основними критеріями результативності – площа повернутих до використання земель, площа відновлених насаджень, кількість відновлених суб'єктів господарювання та обсяг залучених приватних інвестицій.

II група – території стабілізації виробництва. До другої групи віднесено Сумську, Чернігівську, Дніпропетровську та Одеську області. Для цих територій характерним є поєднання потенціалу з підвищеними безпековими, транспортними ризиками. Відповідно, державна підтримка концентрується на відтворенні виробничої бази та збереженні чинного виробничого потенціалу. Для цієї групи формується стабілізаційна модель підтримки в аспекті збереження діючих насаджень, зниження виробничих ризиків, забезпеченні енергетичної автономності, модернізації зрошення, підтримки інвестицій, диверсифікації каналів реалізації продукції. Пріоритетними інструментами є пільгове кредитування, автономне енергозабезпечення, модернізація систем зрошення, розвиток потужностей зберігання, страхування ризиків і стимулювання технологій, що знижують залежність підприємства від зовніш-

ніх ресурсних обмежень. Критерієм результативності для цієї групи є здатність зберегти виробництво за підвищеного рівня зовнішніх ризиків.

III група – території інвестиційного нарощування плодово-ягідної продукції. До третьої групи віднесено Вінницьку, Хмельницьку, Чернівецьку, Полтавську, Тернопільську, Київську, Черкаську та Кіровоградську області. Для таких територій пріоритет державної політики зміщується від компенсації безпосередніх воєнних втрат до стимулювання інвестиційного розширення та технологічного оновлення плодово-ягідного виробництва. Формується інвестиційно-виробнича модель державної підтримки за принципами: державного співфінансування, залучення приватного капіталу, створення нових багаторічних насаджень, технологічного переоснащення, підвищення продуктивності, нарощування товарної пропозиції. Основним інструментом є грантове співфінансування створення нових садів і ягідників у поєднанні з пільговим кредитуванням, модернізацією матеріально-технічної бази та розвитком сучасного зрошення. У цій групі змінюється критерій оцінювання державної підтримки. Визначальним є не абсолютний обсяг бюджетного фінансування, а його інвестиційний мультиплікатор – обсяг приватного капіталу, залученого на одну гривню державної підтримки. Основним результатом є збільшення площ сучасних продуктивних насаджень, підвищення урожайності, технологічне оновлення підприємств і розширення внутрішньої пропозиції плодово-ягідної продукції.

IV група – території інфраструктурно-ринкового сталого розвитку. До четвертої групи віднесено Закарпатську, Львівську, Івано-Франківську, Волинську, Рівненську та Житомирську області. Для цієї групи пріоритетом є елемент збільшення первинного виробництва. Державна підтримка концентрується на подоланні розриву між виробництвом плодово-ягідної продукції та можливостями її тривалого зберігання, сортування, пакування, переробки й організованого збуту. Формується ринкова модель підтримки за етапами: виробництво, охолодження, зберігання, сортування, пакування, переробка, внутрішня та зовнішня реалізація. Пріоритетними напрямками фінансування стають фруктосховища і холодильні комплекси, сортувально-пакувальні лінії, переробні потужності, виробнича кооперація, логістичні центри та формування товарних партій, придатних для постачання організованої роздрібної торгівлі та зовнішнім ринкам. Критерієм результативності є приріст доданої вартості, скорочення післязбиральних втрат, збільшення частки продукції, охопленої зберіганням і переробкою, та розширення ринкового періоду її реалізації.

Висновки. Таким чином, результати дослідження підтвердили, що за умов масштабних втрат виробничого потенціалу, обмежених можливостей бюджетного фінансування, посилення інвестиційних проблем і необхідності відновлення економічного потенціалу плодово-ягідної галузі і надалі залишається важливим перегляд існуючих підходів до

формування державної підтримки. Спрямування фінансових ресурсів переважно на окремі виробничі заходи не повною мірою враховує відмінності в масштабах завданих збитків, фінансовому стані виробників та їхній здатності до відновлення. З огляду на це доцільним є запровадження запропонованого диференційованого підходу до державної підтримки, що передбачає вибір її форм, інструментів та обсягів з урахуванням фактичних потреб суб'єктів господарювання, ступеня втрати виробничих активів, перспектив їх відновлення та досягнення цілей сталого розвитку галузі. На цій основі удосконалений механізм державної підтримки сталого розвитку плодово-ягідної галузі, стане основою адресного розподілу фінансових ресурсів на основі визначення пріоритетності формування пропозиції на визначені види продукції, обґрунтованого вибору інструментів їх підтримки та подальшого оцінювання досягнутих результатів з орієнтацією на повоєнне відновлення.

Список використаних джерел:

1. Галат Л. М. Державна фінансова підтримка галузі садівництва як фактор підвищення її конкурентоспроможності. Таврійський науковий вісник. Серія: Економіка. 2021. № 6. С. 44–55. DOI: 10.32851/2708-0366/2021.6.5
2. Слепцова Л. П. Державна підтримка як передумова інноваційного розвитку садівницьких підприємств. Агросвіт. 2020. № 10. С. 118–123. DOI: 10.32702/2306-6792.2020.10.118.
3. Черевко О., Франів І., Корпало І. Інноваційно-інвестиційний розвиток плодово-ягідної галузі в регіонах України. Економіка та суспільство. 2021. № 28. DOI: 10.32782/2524-0072/2021-28-55.
4. Вдовенко Н. М. Печко В. С., Демченко О. В., Рибалко С. В. Сталий розвиток плодово-ягідної галузі в умовах трансформації системи фінансового ризик-менеджменту будівельних підприємств для післявоєнного відновлення економіки. Здобутки економіки: перспективи та інновації. 2026. № 26. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.18599734>
5. Сало І. А. Розвиток ринку плодів та ягід в Україні. Економіка АПК. 2020. № 3. С. 16–23.
6. Вдовенко Н. М., Головніна О. Г, Печко В. С., Демченко О. В., Лагодієнко Н. В. Трансформація системи аналізу й аудиту витрат у плодово-ягідній галузі на засадах хмарних технологій та сталого економічного розвитку в повоєнний період. Український журнал прикладної економіки та техніки. 2026. Т. 11. № 1. С. 33–37. DOI: <https://doi.org/10.36887/2415-8453-2026-1-5>
7. Власюк С. А., Тиховський М. І., Лебід І. Ю., Зяярна В. О. Державна фінансова підтримка аграрного сектору України в умовах воєнного стану. Збірник наукових праць Уманського національного університету садівництва. 2024. Вип. 104. Ч. 2. С. 223–232.
8. Vdovenko N. M., Korobova N. M. Methods of state regulation of the agricultural sector in terms of the orientation of the economy to safety and quality standards. Wspolraca Europejska. 2015. № 3 (3). Vol. 3. С. 68–80.
9. Костенко В. М., Гриник Р. І. Ефективність державної фінансової підтримки галузі садівництва України та напрями її вдосконалення. Садівництво. 2022. Вип. 77. С. 185–195. DOI: 10.35205/0558-1125-2022-77-185-195
10. Костюк Л. А. Сталий розвиток садівництва: методичні підходи до оцінки сталості та її моделювання. Садівництво. 2023. Вип. 78. С. 172–180. DOI: 10.35205/0558-1125-2023-78-172-180.

Буняк Олена Василівнаспівробітник кафедри менеджменту і логістики,
Одеський національний технологічний університетORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2643-1223><https://doi.org/10.5281/zenodo.22200818>**МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ОЦІНЮВАННЯ ІННОВАЦІЙНО-ІНВЕСТИЦІЙНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПІДПРИЄМСТВ****Bunyak Olena**Department of Management and Logistics,
Odesa National University of Technology**METHODOLOGICAL ASPECTS OF COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE INNOVATION AND INVESTMENT POTENTIAL OF ENTERPRISES****Анотація.**

У статті обґрунтовано теоретичні підходи та розроблено методичний інструментарій для комплексної оцінки інноваційно-інвестиційного потенціалу підприємств. Враховано вплив цифровізації, інституційного середовища та наявних інвестиційних обмежень

Досліджено підходи до оцінювання інноваційно-інвестиційного потенціалу підприємства, зокрема ті, що ігнорують ризики в умовах воєнного стану та післявоєнного відновлення. Систематизовано погляди вітчизняних науковців на структуру інноваційного потенціалу та сформовано узагальнений перелік його елементів. Проведено аналіз сучасних методик оцінювання інноваційно-інвестиційного потенціалу підприємств.

Запропоновано інструментарій, орієнтований на формування цілісної оцінної системи, здатної відображати як наявний рівень потенціалу, так і можливості його трансформації в конкурентні переваги. На відміну від існуючих підходів, що розглядають фактори ізольовано, запропонований інструментарій забезпечує цілісне моделювання інноваційно-інвестиційного потенціалу. Його перевага — в інтеграції цифрових та інституційних чинників у єдину модель. Це дозволяє одночасно оцінити як технологічну спроможність підприємств до трансформації, так і вплив зовнішнього регуляторного середовища.

Abstract.

The article substantiates theoretical approaches and develops methodological tools for a comprehensive assessment of enterprises' innovation and investment potential. The impact of digitalization, the institutional environment, and existing investment restrictions is taken into account.

Approaches to assessing the innovation and investment potential of an enterprise are studied, particularly those that ignore risks under martial law and in post-war recovery. The views of domestic scientists on the structure of innovation potential are systematized, and a generalized list of its elements is formed. An analysis of modern methods for assessing the innovation and investment potential of enterprises is conducted.

A tool is proposed to form a holistic assessment system that reflects both the existing level of potential and the possibilities for its transformation into competitive advantages. Unlike existing approaches that consider factors in isolation, the proposed tool provides holistic modeling of innovation and investment potential. Its advantage is the integration of digital and institutional factors into a single model. This allows you to simultaneously assess both enterprises' technological capacity for transformation and the influence of the external regulatory environment.

Ключові слова: потенціал підприємства, комплексне оцінювання, інноваційно-інвестиційний потенціал підприємства, методичні аспекти оцінювання.

Keywords: enterprise potential, comprehensive assessment, the enterprise's innovation and investment potential, methodological aspects of assessment.

Постановка проблеми. У сучасних умовах глобалізації, посилення конкуренції та цифрової трансформації економіки інноваційно-інвестиційний потенціал підприємств є ключовим фактором забезпечення довгострокової конкурентоспроможності та стійкого розвитку. Інновації формують якісно нові продукти, технології та управлінські рішення, а інвестиції створюють ресурсне підґрунтя для їх реалізації. Водночас недостатній рівень інтеграції цих складових у наукових підходах зумовлює

необхідність формування комплексної методології оцінювання інноваційно-інвестиційного потенціалу.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Проблематика оцінювання інноваційно-інвестиційного потенціалу підприємств посідає важливе місце у сучасних економічних дослідженнях. Значний внесок у розвиток теорії інноваційного потенціалу зробили українські науковці, зокрема Л. І. Феду-

лова, О. Ф. Балацький, Є. В. Лапін [1-3], які розглядають інноваційний потенціал як «складову економічного потенціалу підприємства» та обґрунтовують його роль у забезпеченні ефективності господарської діяльності». Подальший розвиток проблематики представлено у працях В. А. Павлової, Н. В. Лохман, Т. В. Кожухової [4], де інноваційний потенціал досліджується на макро- та мезорівнях як «інтегрована характеристика здатності економіки до інноваційного розвитку». Важливі аспекти методології оцінювання інноваційного потенціалу висвітлено у наукових працях А. М. Ткаченко та Д. М. Вороніна [5], які обґрунтовують доцільність застосування інтегральних методів оцінювання, що дозволяють поєднати кількісні та якісні параметри. В.В. Лагодієнко, І.В. Крупіца та інші [6] акцентують увагу на необхідності деталізації компонентної структури інноваційного потенціалу з метою підвищення точності діагностики, К. О. Лаптев пропонує комплексну систему оцінювання, засновану на виокремленні ключових функціональних складових. О. В. Люльов розглядає інноваційний потенціал як «об'єкт стратегічного управління в умовах цифрової трансформації».

Зарубіжні наукові дослідження розширюють уявлення про інноваційно-інвестиційний потенціал, акцентуючи увагу на ролі знань, інноваційних екосистем і динамічних здібностях підприємств. Зокрема, D. Audretsch обґрунтовує концепцію знанневої економіки, в межах якої інноваційний потенціал формується через ефективне використання знань та підприємницьких можливостей. М. Belitski [3] досліджує вплив інституційного середовища на розвиток інноваційного потенціалу. Mirza, A. Horobet та I. Kostakis акцентують увагу на ролі інвестиційних потоків і фінансових інструментів у формуванні інноваційних екосистем. М. Fiore та V. Chkoniya розглядають інноваційний потенціал крізь призму динамічних здібностей підприємств, підкреслюючи його вплив на ефективність і адаптивність бізнесу [7, 8].

Однак, незважаючи на значну кількість наукових праць, у сучасній літературі відсутній єдиний підхід до оцінювання інноваційно-інвестиційного потенціалу підприємств, що зумовлює наявність різних методичних підходів — від ресурсно-функціонального до системно-інтегрованого. Недостатньо дослідженими залишаються питання комплексного врахування інституційних, цифрових та інвестиційних факторів у єдиній моделі оцінювання, що актуалізує необхідність подальших наукових розробок у цьому напрямі.

Формулювання цілей дослідження. Метою є узагальнення теоретичних підходів і розробка методичного інструментарію для комплексного оцінювання інноваційно-інвестиційного потенціалу підприємств з урахуванням впливу цифровізації, інституційного середовища та інвестиційних обмежень.

Виклад основного матеріалу. Класичні підходи до трактування інновацій, започатковані Й. Шумпетером [9], який розглядав інновації як «нові

комбінації» виробничих факторів. У його трактуванні інновація не зводиться лише до винаходу, а охоплює впровадження нового продукту, методу виробництва, освоєння нового ринку, використання нового джерела сировини або проведення реорганізації галузі. Саме Й. Шумпетер заклав основу динамічної концепції розвитку економіки через механізм «творчого руйнування», у якому інновації виступають рушійною силою витіснення застарілих структур [9]. У подальшому неокласична традиція розширила це розуміння, акцентуючи увагу на інноваціях як на «результаті інвестицій у науково-дослідні та дослідно-конструкторські роботи», що дає змогу розглядати їх як елемент виробничої функції та фактор зростання продуктивності. У межах цього підходу інновації часто ототожнювалися з технологічним прогресом, а їх вимірювання здійснювалося за показниками ефективності капіталу та темпами зростання ВВП.

Значний внесок у розширення класичного трактування зробив П. Друкер, який переніс акцент із суто технологічного виміру на управлінський і підприємницький. У його концепції інновація розглядається як «специфічний інструмент підприємництва, спрямований на створення нової цінності та задоволення змінених потреб ринку». У соціально-економічному вимірі значний вплив мав підхід Е. Роджерса, який розглядав інновації крізь призму їх дифузії в суспільстві. На відміну від суто виробничих трактувань, він акцентував увагу на процесі поширення нововведень, ролі комунікаційних каналів і поведінці різних категорій споживачів (новатори, ранні послідовники, рання та пізня більшість, консерватори).

У рамках інституціонального підходу (Т. Веблен, Д. Норт) інновації трактуються як «результат взаємодії формальних і неформальних інститутів, що визначають стимули до впровадження нововведень». У даному підході важливим є не лише сам факт появи інновації, але й середовище, яке або сприяє, або стримує її реалізацію. Таким чином, класичні підходи до трактування інновацій можна узагальнити у трьох ключових площинах: технологічній (інновація як новація у виробництві та продуктах); економічній (інновація як фактор зростання та інвестиційний результат); управлінсько-соціальної (інновація як процес створення та поширення нової цінності). У сукупності ці підходи сформували базу для сучасних інтегрованих концепцій інноваційного розвитку, де інновація розглядається як системне явище, що охоплює технологічні, організаційні, соціальні та інституційні зміни.

Сучасні дослідники (Л. Федулова, М. Колош) обґрунтовують інноваційний потенціал як ключовий фактор ефективності реструктуризації підприємств [1], тоді як інші автори розглядають його як складову загального економічного потенціалу (Є. Лапін, О. Балацький). У цьому контексті виникає наукова дискусія: Чи є інноваційний потенціал підсистемою економічного потенціалу? Чи самостійною категорією? Зокрема, прихильники системного підходу стверджують, що інноваційний потенціал формується як «інтегрована сукупність

ресурсів і компетенцій, що забезпечує здатність до інноваційної діяльності» [2.3]. Натомість представники еволюційної та інституціональної школи, зокрема W. Lazonick, акцентують увагу на тому, що інноваційний потенціал не може бути зведений лише до ресурсної бази, а визначається організаційними можливостями підприємства щодо трансформації знань у економічні результати. У межах цієї концепції критикується неокласичний підхід, який ігнорує роль інституційних і соціальних факторів у розвитку інноваційної діяльності.

Подальший розвиток наукової думки представлений роботами І. Нонаки, який у межах когнітивної теорії доводить, що ключовим джерелом інновацій є процес створення знань, а не лише наявність ресурсів. Разом із тим сучасні емпіричні дослідження українських учених (В. Павлова, Н. Лохман, Т. Кожухова) підтверджують, що інноваційний потенціал на макрорівні є агрегованою сукупністю ресурсів, які визначають здатність економіки до інноваційного розвитку, причому його реалізація залежить від інтеграції в глобальні інноваційні системи [4]. Попри значну кількість наукових підходів, у сучасній літературі відсутня єдність щодо методології оцінювання інноваційно-інвестиційного потенціалу. Так, А. Ткаченко та Д. Воронін наголошують на необхідності використання інтегрованих методів, які поєднують кількісні та якісні індикатори, що дає змогу отримати комплексну характеристику потенціалу підприємства [5]. У цьому контексті виникає ще одна полемічна позиція: частина дослідників (І. Гончаренко, В. Стадник) відстоює доцільність інтегральних методів оцінювання, тоді як інші вказують на їхню надмірну узагальненість і втрату аналітичної деталізації [6], що зумовлює необхідність комбінування методів оцінювання залежно від цілей дослідження. Класичні підходи до трактування інновацій формувалися в межах різних наукових шкіл економічної думки та поступово еволюціонували від вузько технологічного розуміння нововведень до системного бачення інновацій як ключового драйвера економічного розвитку.

Аналіз статистичних даних свідчить про низький рівень реалізації інноваційного потенціалу в Україні. Зокрема, інтегральний індекс інноваційно-інвестиційного потенціалу підприємств у 2022 р. знизився до 0,095, що є критично низьким рівнем, однак у 2024 р. зріс до 0,829, що свідчить про часткову адаптацію підприємств до кризових умов [9-11]. Нестабільність фінансування, скорочення наукових кадрів та обмежений доступ до інвестицій залишаються ключовими стримуючими факторами. За міжнародними оцінками, зокрема відповідно до Global Innovation Index 2023, Україна посідає 55 місце серед понад 130 країн світу, що свідчить про наявність значного, проте недостатньо реалізованого інноваційного потенціалу. При цьому обсяг витрат на наукові дослідження та розробки в Україні залишається на рівні менше 0,5 % ВВП, тоді як у країнах ЄС цей показник перевищує 2 %, що суттєво обмежує можливості формування інноваційної економіки [9-11].

Аналіз стану інноваційної діяльності в Україні свідчить про наявність системних дисбалансів. Частка промислових підприємств, що впроваджують інновації, не перевищує 25–30 %, при цьому лише близько 29 % з них створюють продукцію, нову для ринку. Понад 70–80 % фінансування інноваційної діяльності здійснюється за рахунок власних коштів підприємств, що обмежує масштаб інноваційних перетворень. Частка високотехнологічного експорту залишається нижчою за 10 %, що свідчить про сировинну орієнтацію національної економіки. Регіональний розподіл інноваційної активності характеризується нерівномірністю: за обсягами реалізації інноваційної продукції лідирують індустріально розвинені регіони, тоді як за інтенсивністю інноваційної діяльності, менш індустріалізовані області, що вказує на структурні диспропорції розвитку.

Розробка методологічного інструментарію комплексного оцінювання інноваційно-інвестиційного потенціалу підприємств базується на поєднанні системного, компонентного, інтегрального та інституційного підходів, що дає змогу врахувати багатовимірність сучасного економічного середовища, вплив цифровізації та обмеженість інвестиційних ресурсів. Запропонований інструментарій орієнтований на формування цілісної оцінної системи, здатної відображати як наявний рівень потенціалу, так і можливості його трансформації у конкурентні переваги.

Концептуально інноваційно-інвестиційний потенціал підприємства доцільно розглядати як інтегровану динамічну систему, що охоплює взаємопов'язані компоненти: кадровий, науково-технічний, виробничо-технологічний, фінансово-інвестиційний, організаційно-управлінський, цифровий та інституційний. На відміну від традиційних підходів, у запропонованій моделі цифровий та інституційний компоненти виділяються як самостійні детермінанти, що визначають швидкість генерації та комерціалізації інновацій. Методичний інструментарій передбачає багаторівневу систему оцінювання, яка включає:

1. Компонентний рівень – передбачає визначення часткових індикаторів для кожного компонента потенціалу. Для цього використовується система показників, стандартизованих шляхом нормування (мін → макс або відносні індекси).

2. Інтегральний рівень (узагальнююча оцінка). Інтегральний індекс інноваційно-інвестиційного потенціалу пропонується визначати з урахуванням коригуючих коефіцієнтів:

$$П = \sum_{i=1}^n w_i * P_i * D * Inst * Inv \quad (1)$$

де:

P_i – нормовані показники компонентів потенціалу;

w_i – вагові коефіцієнти;

D – коефіцієнт цифрової зрілості;

$Inst$ – коефіцієнт інституційної сприятливості;

Inv – коефіцієнт інвестиційної достатності.

З урахуванням виявлених системних обмежень та неоднорідності впливу цифровізаційних, інсти-

туційних та інвестиційних чинників на інноваційно-інвестиційний потенціал підприємств, виникає необхідність у переході від концептуального рівня аналізу до його формалізованого представлення. Наступним етапом дослідження є формалізація коригуючих коефіцієнтів, які дозволяють кількісно врахувати ступінь впливу зовнішніх і внутрішніх детермінант, забезпечуючи адаптивність і точність запропонованого методологічного інструментарію. **Коефіцієнт цифровізації:**

$$D = \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m d_j \quad (2)$$

де
 d_j – показники цифрової зрілості (рівень автоматизації, використання ERP, Big Data тощо).

У межах формалізації коригуючих параметрів особливого значення набуває врахування інституційного середовища, яке визначає правила взаємодії економічних агентів, рівень захищеності прав власності, якість регуляторних механізмів і ступінь прозорості ринкових процесів. У зв'язку з цим доцільним є виокремлення інституційного коефіцієнта як інтегрального коригуючого параметра, що відображає вплив як формальних, так і неформальних інститутів на ефективність функціонування підприємницьких структур. **Інституційний коефіцієнт визначається:**

$$Inst = \frac{1}{k} \sum_{l=1}^k inst_l \quad (3)$$

$$I_{III}^* = \beta_0 + \beta_1 D + \beta_2 Inst + \beta_3 Inv + \beta_4 HC + \beta_5 RD + \beta_6 Tech + \varepsilon \quad (5)$$

де:
 HC – людський капітал;
 RD – витрати на НДДКР;
 Tech – рівень технологічного розвитку;
 β_i – параметри моделі;
 ε – випадкова похибка.

З урахуванням наявності синергетичних ефектів між ключовими детермінантами інноваційно-інвестиційного потенціалу підприємств доцільним є застосування мультиплікативної функціональної форми моделі типу Cobb–Douglas. Мультиплікативна специфікація забезпечує врахування ефектів

де $Inst$ — показники регуляторного середовища, доступу до підтримки та рівня бар'єрів.

У системі коригуючих параметрів важливе місце займає оцінювання здатності підприємства забезпечувати достатній рівень інвестиційних ресурсів для реалізації інноваційних і стратегічних проєктів. У цьому контексті доцільним є введення коефіцієнта інвестиційної достатності як коригуючого індикатора, що відображає співвідношення між наявними інвестиційними ресурсами підприємства та його потребою в інвестиціях для реалізації запланованих інноваційних ініціатив. **Коефіцієнт інвестиційної достатності:**

$$Inv = \frac{I_{fact}}{I_{need}} \quad (4)$$

де
 I_{fact} – фактичний обсяг інвестицій;
 I_{need} – необхідний обсяг інвестицій.

Для кількісного оцінювання впливу ключових детермінант інноваційно-інвестиційного потенціалу підприємств пропонується використання багаточасно регресійної моделі, яка дозволяє одночасно враховувати сукупний вплив цифровізаційних, інституційних та інвестиційних чинників, а також виявляти ступінь їхньої еластичності щодо результативного показника. У загальному вигляді модель може бути представлена як функціональна залежність інтегрального показника інноваційно-інвестиційного потенціалу від системи пояснювальних змінних:

взаємного підсилення між цифровізацією, інституційним середовищем та інвестиційною спроможністю підприємств, що є важливим для адекватного моделювання реальних економічних процесів. У цьому випадку зростання одного з факторів може модифікувати граничну віддачу інших змінних, формуючи синергетичний ефект розвитку.

$$I_{III}^* = A \cdot D^\alpha \cdot Inst^\beta \cdot Inv^\gamma \cdot HC^\delta \cdot RD^\theta \quad (6)$$

де:
 A – константа;
 $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \theta$ – еластичності факторів.

Для забезпечення можливості економетричного оцінювання параметрів мультиплікативної моделі та спрощення її аналітичної інтерпретації доцільним є застосування процедури логарифмування. Логарифмічна трансформація дає змогу інтерпретувати коефіцієнти як еластичності, що значно підвищує аналітичну цінність результатів дослідження.

Крім того, вона сприяє стабілізації дисперсії залишків, що покращує статистичні властивості оцінок. У результаті застосування логарифмування мультиплікативна модель набуває лінійного вигляду, що створює методологічне підґрунтя для подальшого емпіричного оцінювання впливу детермінант інноваційно-інвестиційного потенціалу підприємств.

$$\ln I_{\text{III}}^* = \ln A + \alpha \ln D + \beta \ln Inst + \gamma \ln Inv + \delta \ln HC + \theta \ln RD + \varepsilon \quad (7)$$

3. Діагностичний рівень (оцінка обмежень) передбачає ідентифікацію інвестиційних обмежень та «вузьких місць» розвитку потенціалу. Для цього використовується матричний підхід, який дозволяє зіставити рівень розвитку компонентів із рівнем зовнішніх обмежень (фінансових, інституційних, технологічних).

4. Прогностичний рівень (оцінка динаміки) застосування сценарного аналізу для визначення траєкторій розвитку потенціалу в умовах цифровізації та зміни інституційного середовища. Це дозволяє оцінити не лише поточний стан, а й майбутні можливості підприємства.

Запропонована економетрична модель дозволяє: оцінити граничний вплив цифровізації на інноваційний потенціал; визначити критичні інституційні обмеження; кількісно виміряти ефект інвестиційного дефіциту; виявити синергетичний ефект взаємодії факторів; сформувати сценарні прогнози розвитку підприємства.

Висновок. На відміну від існуючих підходів, які переважно базуються на ізольованому розгляді окремих груп факторів і фрагментарному вимірюванні інноваційно-інвестиційного потенціалу, запропонований методологічний інструментарій забезпечує його цілісне й системне моделювання. Його ключова перевага полягає в інтеграції цифрових та інституційних факторів у єдину аналітичну конструкцію, що дозволяє враховувати як технологічну спроможність підприємств до трансформації, так і якість зовнішнього регуляторного та інституційного середовища, у межах якого ця трансформація відбувається.

Важливим концептуальним нововведенням є врахування інвестиційних обмежень не як другорядного контекстуального чинника, а як повноцінного коригуючого параметра, що модифікує траєкторію формування інноваційного потенціалу. Методологічно значущим є поєднання індексного та економетричного підходів, що забезпечує багаторівневність аналізу: індексна складова дозволяє здійснювати агреговану оцінку якісних характеристик і порівняльний аналіз між об'єктами, тоді як економетричний блок забезпечує виявлення причинно-наслідкових зв'язків, оцінювання сили впливу детермінант та перевірку гіпотез щодо їхньої статистичної значущості. Завдяки цій інтеграції створюються передумови для переходу від статичної, фіксованої у часі оцінки інноваційно-інвестиційного потенціалу до його динамічного моделювання та прогнозування, що дозволяє діагностувати поточ-

ний стан підприємств, формувати сценарні траєкторії розвитку з урахуванням змін цифрового та інституційного середовища та інвестиційних можливостей.

Література:

1. Федулова Л. І., Колош М. В. Інноваційний потенціал підприємства як фактор забезпечення результативності реструктуризації. Економіка і суспільство. 2021. № 32. URL: <https://economyandsociety.in.ua/index.php/journal/article/view/4896> (дата звернення: 01.04.2026).
2. Лапін Є. В. Економічний потенціал підприємства: сутність, структура, методи оцінки. Суми : Університетська книга, 2002. 310 с.
3. Балацький О. Ф. Економічний потенціал регіону: механізми формування та використання. Суми : Університетська книга, 2003. 350 с.
4. Павлова В. А., Лохман Н. В., Кожухова Т. В. Оцінка інноваційного потенціалу економіки: національний та глобальний аспекти. Academy of Accounting and Financial Studies Journal. 2019. Vol. 23, Issue 2. URL: <https://www.abacademies.org/articles/the-research-of-the-innovation-potential-state-national-and-global-aspects-9041.html> (дата звернення: 01.04.2026).
5. Ткаченко А. М., Воронін Д. М. Методичні підходи до оцінювання інноваційного потенціалу підприємства. Економічний аналіз. 2020. № 30 (1). С. 45–52. URL: <https://www.econa.org.ua/index.php/econa/article/view/6064> (дата звернення: 01.04.2026).
6. Olena Martyniuk, Olga Vitvitskaya, Volodymyr Lagodienko, Iryna Krupitsa. Formation of an innovative concept of management based on reconstruction of genetic algorithm of management technology. Periodicals of Engineering and Natural Sciences. Vol.7, No.2, August 2019, pp.487-499. - Scopus Indexed. DOI: <http://dx.doi.org/10.21533/pen.v7i2.560.g317>
7. Lazonick W. Business Organization and the Myth of the Market Economy. Cambridge: Cambridge University Press, 1991. 336 p.
8. Nonaka I., Takeuchi H. The Knowledge-Creating Company: How Japanese Companies Create the Dynamics of Innovation. New York : Oxford University Press, 1995. 304 p.
9. Schumpeter J. A. The Theory of Economic Development. Cambridge : Harvard University Press, 1934. 255 p.
10. Global Innovation Index 2023: Innovation in the Face of Uncertainty. 16th ed. Geneva : World Intellectual Property Organization, 2023. 478 p. URL:

<https://www.wipo.int/publications/en/details.jsp?id=4657> (дата звернення: 01.04.2026).

11. The Global Talent Competitiveness Index 2023: What a Difference Ten Years Make. Fontainebleau : INSEAD, 2023. 412 p. URL: <https://www.insead.edu> (дата звернення: 01.04.2026).

SolAbility. The Global Sustainable Competitiveness Index. URL: <https://solability.com/the-global-sustainable->

УДК 332.85:332.1:338.246.8:355.01(477)

JEL R31, R11, R23, R58, H54, D74

Власенко Олександр Анатолійович*викладач кафедри економіки, маркетингу, обліку й оподаткування, Східноєвропейський університет імені Рауфа Аблязова, Україна, м. Черкаси, <https://orcid.org/0009-0001-4277-6013>***РЕГІОНАЛЬНІ ДИСБАЛАНСИ РУЙНУВАННЯ ЖИТЛОВОГО ФОНДУ УКРАЇНИ В УМОВАХ ВІЙНИ****Vlasenko Oleksandr***Lecturer at the Department of Economics, Marketing, Accounting and Taxation, Rauf Ablyazov East European University, Ukraine, Cherkasy, <https://orcid.org/0009-0001-4277-6013>***REGIONAL IMBALANCES IN THE DESTRUCTION OF UKRAINE'S HOUSING STOCK DURING THE WAR****Анотація.**

У статті досліджено регіональні дисбаланси руйнування житлового фонду України в умовах повномасштабної війни. Обґрунтовано, що житлові втрати мають не лише значний матеріальний масштаб, а й виразний просторовий, структурний і соціально-економічний вимір. Визначено, що найбільша концентрація прямих інфраструктурних втрат припадає на регіони, які зазнали інтенсивних бойових дій, обстрілів або тривалого перебування поблизу лінії фронту, тоді як відносно безпечні області можуть стикатися з прихованим житловим дефіцитом через переміщення населення та зростання навантаження на місцеву інфраструктуру. Проаналізовано структуру прямих втрат житлового фонду за типами забудови, що дозволило встановити різну природу пошкоджень у багатоквартирному та індивідуальному житловому секторі. Доведено, що багатоквартирні будинки формують основний вартісний тягар відновлення, тоді як індивідуальні будинки переважають за кількістю зруйнованих і пошкоджених об'єктів. Окрему увагу приділено непрямим втратам житлового сектору, зокрема додатковим витратам на оренду житла, демонтаж пошкоджених об'єктів і підтримку галузі. Встановлено, що регіональні пріоритети відновлення мають визначатися не лише абсолютними обсягами руйнувань, а й економічною роллю регіону, міграційним навантаженням, станом критичної інфраструктури та потенціалом локального відновлення. Обґрунтовано необхідність переходу від універсальної моделі відновлення до просторово диференційованої політики, орієнтованої на специфіку прифронтових, деокупованих, приймаючих і відносно стабільних регіонів.

Abstract.

The article examines the regional imbalances in the destruction of Ukraine's housing stock under the conditions of full-scale war. Housing losses have not only a significant material scale but also distinct spatial, structural, and socio-economic dimensions. It is determined that the greatest concentration of direct infrastructure losses falls on regions that experienced intense hostilities, shelling, or prolonged location near the front line. In contrast, relatively safe regions may face a hidden housing deficit due to population displacement and increased pressure on local infrastructure. The structure of direct losses in the housing stock by development type is analyzed, which makes it possible to establish the different nature of damage in the multi-apartment and individual housing sectors. It is shown that multi-apartment buildings constitute the main cost burden for recovery, while individual houses predominate in the number of destroyed and damaged objects. Separate attention is paid to indirect losses in the housing sector, in particular additional housing rent costs, the dismantling of damaged objects, and support for the sector. It is established that regional recovery priorities should be determined not only by the absolute extent of destruction but also by the region's economic role, migration pressure, the state of critical infrastructure, and the potential for local recovery. The necessity of transition from a universal recovery model to a spatially differentiated policy focused on the specifics of frontline, de-occupied, receiving, and relatively stable regions is substantiated.

Ключові слова: інвестиційна політика, національна безпека, житлова нерухомість, регіональні дисбаланси, післявоєнне відновлення, житлова політика.

Keywords: investment policy, national security, residential real estate, regional imbalances, post-war recovery, housing policy.

Постановка проблеми. Повномасштабна війна радикально змінила просторову структуру житлового фонду України. Руйнування житла мають не лише значний матеріальний масштаб, а й виразну регіональну асиметрію, що проявляється у

концентрації прямих втрат у прифронтових і деокупованих областях, одночасному зростанні житлового навантаження у відносно безпечних регіонах та формуванні нових дисбалансів між наявним житловим фондом, міграційними потоками й інфраструктурною спроможністю громад. За таких умов

житло перестає бути лише об'єктом приватної власності або ринкового обігу й набуває значення ключового ресурсу соціальної стабільності, просторового відновлення та національної безпеки.

Актуальність дослідження зумовлена тим, що післявоєнна житлова політика не може спиратися на усереднені національні показники руйнувань. Однакові за обсягом фінансові втрати можуть мати різні соціально-економічні наслідки залежно від типу регіону, структури житлового фонду, рівня міграційного навантаження, економічної ролі території та доступності базової інфраструктури. Тому оцінювання регіональних дисбалансів у руйнуванні житлового фонду є необхідною передумовою для визначення пріоритетів відновлення, розроблення просторово орієнтованих інвестиційних рішень і запобігання поглибленню територіальної нерівності.

Наукова проблема полягає в необхідності переходу від загальної оцінки масштабів житлових втрат до їх структурно-регіонального аналізу. Такий підхід дозволяє виявити, які області потребують першочергової фізичної реконструкції, які регіони стикаються з прихованим житловим дефіцитом через внутрішню міграцію, а де відновлення житлового фонду має поєднуватися з модернізацією критичної інфраструктури, ринку праці та місцевих систем життєзабезпечення.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У сучасній науковій літературі проблема руйнування житлового фонду України розглядалася переважно крізь призму житлової доступності, регіональних диспропорцій, інфраструктурної стійкості та інвестиційного забезпечення відновлення [1]. М. Пилкін дослідив масштаби пошкоджень житлового сектору, окреслив регіональні особливості руйнувань і наголосив на необхідності інвестиційної підтримки відновлення житлово-комунальної інфраструктури [2]. В. Новіков та А. Хвелесіані аналізували проблеми житлової забезпеченості й доступності житла в Україні з урахуванням регіональних відмінностей і втрат житлового фонду внаслідок війни [3].

Окрім дослідження були зосереджені на інфраструктурному та інвестиційному вимірах відновлення. М. Кизим та Н. Трушкіна обґрунтовували роль критичної інфраструктури у повоєнній розбудові економіки регіонів України, що дало підстави розглядати житлові руйнування не ізольовано, а у взаємозв'язку з транспортною, енергетичною, водною та цифровою інфраструктурою [4]. Дотичною є також праця Т. Майбороди та Д. Кругляка щодо структурних змін інфраструктури національної економіки України у воєнний час, де наголошено на масштабності інфраструктурних руйнувань і зростанні значення адаптивності економічних систем до тривалих безпекових загроз [5]. О. Загорецька досліджувала інструменти інвестиційного проектування реконструкції застарілого житлового фонду, акцентуючи увагу на фізичному зносі будівель, енергоефективності, соціальній справедливості та дефіциті фінансування [6]. У праці М. Кужелева та ін. підкреслено необхідність стратегічного плану-

вання, інтегрованих планів відновлення територіальних громад і дотримання принципу Build Back Better [7], оскільки регіональні дисбаланси житлових руйнувань безпосередньо впливають на розподіл бюджетного навантаження між громадами та визначають різні моделі фінансування відновлення.

Узагальнення наукових публікацій засвідчило, що в них достатньо ґрунтовно розкривалися питання житлової доступності, відновлення житлової інфраструктури, інвестиційної підтримки та ролі критичної інфраструктури у повоєнній реконструкції. Водночас залишалося недостатньо опрацьованим питання саме регіональних дисбалансів у руйнуванні житлового фонду, тобто співвідношення між масштабами прямих втрат, типами пошкодженого житла, соціально-економічною роллю регіонів і просторовими пріоритетами післявоєнного відновлення.

Метою дослідження є структурно-регіональна оцінка дисбалансів у руйнуванні житлового фонду України в умовах війни та обґрунтування необхідності просторово диференційованого підходу до формування пріоритетів післявоєнного відновлення.

Виклад основного матеріалу дослідження. Повномасштабна війна суттєво змінила параметри функціонування житлового сектору України: житло стало не лише об'єктом руйнувань, а й ключовим ресурсом соціальної стабільності, просторового відновлення та національної безпеки. Масові пошкодження й знищення житлового фонду, примусове переміщення населення, зміна конфігурації фронту та логістичних коридорів сформували нову просторову карту житлового дефіциту й надлишку. За цих умов інвестиційна політика уже не може спиратися на довоєнні уявлення про рівновагу попиту та пропозиції, а потребує врахування структурних зламів, які відбулися одночасно в демографічних, економічних і безпекових параметрах регіонального розвитку.

Руйнування житлового фонду в умовах війни має виразно регіоналізований характер: одні території зазнали критичних пошкоджень житлового фонду й інфраструктури, інші стали приймаючими центрами для внутрішньо переміщених осіб, частина територій виконує транзитну функцію в умовах нестабільної соціально-економічної ситуації. Це зумовило не лише кількісне скорочення наявного житла, а й якісну зміну просторової структури житлового попиту. На тлі депопуляції частини прифронтових та деокупованих територій у відносно безпечних регіонах сформувалися осередки концентрованого попиту, які перевищують довоєнні проєктні параметри міської інфраструктури та ринку праці. Отже, житлова політика має формуватися з урахуванням нової просторової конфігурації потреб, а не лише на основі усереднених національних показників.

Структурно-динамічний аналіз руйнування житлового фонду передбачає оцінювання не лише масштабів втрат, а й їхнього розподілу за типами забудови, територіями та функціональною роллю житла у локальних економіках. Поєднання цього

виміру з аналізом міграційних потоків, змін зайнятості, доступності базових послуг і транспортної інфраструктури дає змогу реконструювати реальну траєкторію формування житлового попиту в регіональному розрізі. Саме така оптика дає змогу відрізнити тимчасові, ситуативні концентрації попиту від стійких довгострокових тенденцій, на які має орієнтуватися інвестиційна політика відновлення.

У межах аналізу регіональних дисбалансів руйнування житлового фонду доцільно розпочати з оцінки загальної структури прямих інфраструктурних втрат (табл. 1). Вони дозволяють не лише кількісно оцінити глибину пошкоджень, а й визначити пріоритети для відновлення, враховуючи функціональну вагу житла в загальному наборі зруйнованих об'єктів.

Таблиця 1

Структура прямих збитків інфраструктури України станом на кінець 2024 року

Тип майна	Оцінка прямих втрат, млрд дол. США	Частка	Попередня оцінка, млрд дол. США	Динаміка
Житлові будівлі	60	35,30%	58,9	1,90%
Інфраструктура	38,5	22,70%	36,8	4,60%
Енергетика	14,6	8,60%	10	46,00%
Активи підприємств, промисловість	14,4	8,50%	13,1	9,90%
Агропромисловий комплекс та земельні ресурси	10,3	6,10%	10,3	0,00%
Освіта	7,3	4,30%	6,8	8,80%
Лісовий фонд	4,5	2,70%	4,5	0,00%
Охорона здоров'я	4,3	2,50%	3,1	32,30%
Культура, туризм, спорт	4	2,30%	3,1	29,00%
Житлово-комунальне господарство	3,5	2,00%	3,5	0,00%
Транспортні засоби	3,5	2,00%	3,1	12,90%
Торгівля	2,8	1,70%	2,6	7,70%
Цифрова інфраструктура	1,2	0,70%	0,5	140,00%
Адміністративні будівлі	0,8	0,40%	0,5	60,00%
Соціальна сфера	0,2	0,10%	0,2	0,00%
Фінансовий сектор	0,04	0,01%	0,04	0,00%
Всього	169,8	100%	157,2	8,00%

Джерело: Міністерство розвитку громад, територій та інфраструктури України (Наказ від 02.11.2023 № 1010), Державна служба статистики України, розрахунки KSE Institute [8-10].

Дані табл. 1 свідчать, що житлові будівлі становлять найбільшу частку у структурі прямих інфраструктурних втрат. Це підтверджує, що житловий сектор є ключовим напрямом післявоєнної стабілізації територій. Водночас значні втрати в енергетиці, освіті та інфраструктурі засвідчують, що руйнування житла не можна розглядати ізольовано від базових систем життєзабезпечення.



Область	Розподіл прямих втрат за областями, млрд дол. США
Вінницька	0,6
Волинська	0,0
Дніпропетровська	3,9
Донецька	38,6
Житомирська	0,9
Закарпатська	0,0
Запорізька	17,0
Івано-Франківська	0,6
Київська	12,4
Кіровоградська	0,3
Луганська	18,2
Львівська	0,4
Миколаївська	8,8
Одеська	1,9
Полтавська	0,7
Рівненська	0,4
Сумська	3,7
Тернопільська	0,2
Харківська	32,2
Херсонська	13,4
Хмельницька	1,1
Черкаська	0,2
Чернівецька	0,1
Чернігівська	5,9
Київ	2,5

Рис. 1. Регіональний розподіл прямих втрат інфраструктури України, млн дол. США

Джерело: побудовано автором на основі даних KSE Institute [10].

Рис. 1 відображає виразну просторову асиметрію: найбільші втрати зосереджено в Донецькій, Харківській, Луганській, Київській, Херсонській та Запорізькій областях. Концентрація втрат у цих областях свідчить про зв'язок між інтенсивністю бойових дій, близькістю до лінії фронту, частотою обстрілів і масштабами пошкоджень інфраструктури. Водночас частина відносно безпечних областей могла зіткнутися з додатковим житловим навантаженням через переміщення населення. Цей дисбаланс потребує диференційованого підходу: у зруйнованих регіонах — активної реконструкції, а в приймаючих — розширення наявних потужностей з урахуванням нової постійної демографічної структури. У цьому контексті регіональні дані про втрати стають ключовими для пріоритезації інвестицій і подальшої просторової стабілізації країни.

Для поглиблення аналізу доцільно перейти від загальної оцінки інфраструктурних втрат до структури пошкоджень житлового фонду за типами забудови. Це дозволяє визначити, які сегменти житла зазнали найбільших втрат і які моделі відновлення є пріоритетними.

Для поглиблення аналізу доцільно перейти від загальної оцінки інфраструктурних втрат до структури пошкоджень житлового фонду за типами забудови. Це дозволяє визначити, які сегменти житла зазнали найбільших втрат і які моделі відновлення є пріоритетними.

Таблиця 2

Структура прямих втрат житлового фонду України за типами забудови у 2024 році

Види втрат	Первісна кількість, тис. од.	Зруйновано, тис. од.	Пошкоджено, тис. од.	Оцінка втрат, млрд дол. США
Багатоквартирні будинки	180,0	7,0	19,8	49,9
Індивідуальні будинки	9 163,9	70,7	125,8	9,4
Гуртожитки	7,1	0,2	0,4	0,7
Всього	9 351,0	77,8	146,1	60,0

Джерело: Міністерство розвитку громад, територій та інфраструктури України (Наказ від 02.11.2023 № 1010), Державна служба статистики України, розрахунки KSE Institute [8-11].

Структура втрат засвідчує різну природу пошкоджень у міському та індивідуальному житловому фонді. Багатоквартирні будинки формують основний вартісний тягар відновлення, тоді як індивідуальні будинки переважають за кількістю зруйнованих і пошкоджених об'єктів. Це означає, що політика відновлення має поєднувати реконструкцію міських житлових масивів із підтримкою приватного житла у сільських і приміських громадах. Відповідно, регіональні дисбаланси руйнування житлового фонду не можуть бути подолані єдиним універсальним механізмом, а потребують поєднання територіального, соціального та типологічного підходів.

Окрім прямих матеріальних втрат, житловий сектор зазнав значних непрямих економічних втрат, пов'язаних із вимушеною орендою, демонтажем пошкоджених об'єктів і додатковими видатками на підтримку галузі (табл. 3). Непрямі збитки у житловому секторі оцінюються у 22,4 млрд дол. США. Вони включають підвищені видатки держави на підтримку галузі, необхідність фінансування тимчасового житла, збільшення витрат громадян на оренду, а також кошти, пов'язані з демонтажем і утилізацією будівельних відходів. Ці витрати формують довгостроковий фінансовий тягар, що впливає на можливості відбудови та потребує системного бюджетного планування.

Таблиця 3

Структура непрямих втрат житлового сектору України станом на 1 липня 2024 року

Види втрат	Оцінка втрат, млрд дол. США
Додаткові витрати на оренду житла	15,424
Витрати на демонтаж та вивезення будівельних відходів	5,729
Зростання видатків на підтримку галузі	1,252
Загальні непрямі втрати сектору	22,404

Джерело: розрахунки KSE Institute [11].

Дані табл. 3 свідчать, що найбільша частина непрямих втрат пов'язана з додатковими витратами на оренду житла. Це означає, що фінансовий тягар житлової кризи частково переноситься на домогосподарства та місцеві ринки оренди, особливо у приймаючих регіонах.

Співвідношення між економічною вагою регіону та його часткою у непрямих фінансових втратах відображено на рис. 2, що дозволило проаналізувати не лише масштаби економічних втрат у просторі, а й оцінити, наскільки вони співмірні з економічною вагою регіонів у національному господарстві.

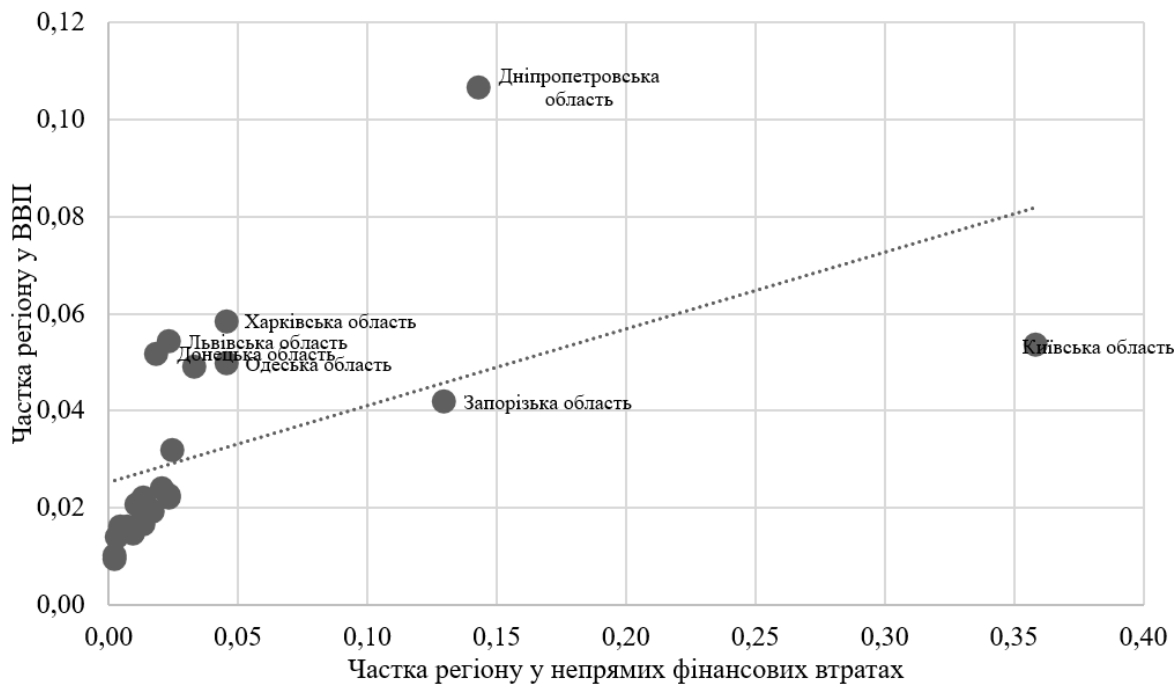


Рис. 2. Співвідношення частки регіонів у ВВП та непрямих фінансових втратах
Джерело: побудовано автором на основі даних KSE Institute та Державної служби статистики [11].

Загальна тенденція, позначена пунктирною регресійною лінією, візуально засвідчує позитивний зв'язок між економічною вагою регіону та масштабами непрямих втрат. Проте ключовий аналітичний інтерес становлять регіони, що відхиляються від цієї лінії – як вище, так і нижче. Київська область є одним із найбільш помітних прикладів перевищення лінії тренду: її частка у непрямих фінансових втратах істотно перевищує частку у ВВП, що може свідчити про підвищену вразливість інфраструктурних і соціально-економічних функцій регіону до воєнних шоків. Дніпропетровська область, навпаки, має вищу економічну вагу порівняно з часткою непрямих втрат, що може вказувати на відносно вищу адаптивність економічного комплексу регіону.

Частина великих регіонів розташована близько до лінії тренду, що свідчить про відносну співмірність між їхньою економічною вагою та часткою у непрямих втратах. Водночас, такі області як Запорізька демонструють певну надмірність втрат порівняно з внеском у ВВП, що може бути наслідком активних бойових дій і руйнування промислових об'єктів. Отже, регіональні пріоритети відновлення мають визначатися не лише абсолютними обсягами руйнувань, а й співвідношенням втрат до економічної ролі регіону, міграційного навантаження та потенціалу відновлення локальної економіки.

Оцінка регіонального розподілу пошкоджень житлового фонду та пов'язаних з ними фінансових потреб є критично важливою для формування просторово орієнтованої політики відновлення. Воєнна реальність створила ситуацію, у якій обсяги збитків не завжди збігаються з актуальним житловим попитом або демографічною структурою регіонів. Таким чином, аналіз прямих і непрямих втрат підтвердив, що руйнування житлового фонду України має

виразний регіональний, структурний і соціально-економічний вимір. Це зумовлює потребу в просторово диференційованій моделі відновлення, у межах якої прифронтові, деокуповані, приймаючі та відносно стабільні регіони мають отримувати різні інструменти підтримки.

Висновки. Проведене дослідження засвідчило, що руйнування житлового фонду України в умовах повномасштабної війни має не лише значний матеріальний масштаб, а й виразний регіональний, структурний і соціально-економічний вимір. Житловий сектор сформував найбільшу частку у структурі прямих інфраструктурних втрат, що підтверджує його ключову роль у забезпеченні соціальної стабільності, просторового відновлення громад і формуванні передумов для повернення населення.

Встановлено, що територіальний розподіл втрат є нерівномірним: найбільша концентрація прямих пошкоджень припадає на області, які зазнали найвищої інтенсивності бойових дій, обстрілів або тривалого перебування поблизу лінії фронту. Водночас відносно безпечні регіони, які мають нижчі прямі втрати, можуть стикатися з прихованим житловим дефіцитом через переміщення населення, зростання навантаження на ринки оренди, соціальну інфраструктуру та місцеві системи життєзабезпечення. Це доводить, що оцінювання руйнувань лише за абсолютними обсягами втрат недостатньо для формування ефективної політики відновлення.

Аналіз структури прямих втрат житлового фонду за типами забудови показав різну природу пошкоджень у міському та індивідуальному житловому секторі. Багатоквартирні будинки формують основний вартісний тягар відновлення, тоді як індивідуальні будинки переважають за кількістю

зруйнованих і пошкоджених об'єктів. Отже, відновлення житлового фонду потребує поєднання кількох моделей: реконструкції міських житлових масивів, підтримки приватного житла у сільських і приміських громадах, розвитку тимчасового та соціального житла для внутрішньо переміщених осіб і вразливих груп населення.

Окреме значення мають непрямі втрати житлового сектору, серед яких найбільшу частку становлять додаткові витрати на оренду житла. Це свідчить про те, що наслідки руйнування житлового фонду не обмежуються фізичним пошкодженням будівель, а трансформуються у довгострокове фінансове навантаження на домогосподарства, місцеві бюджети та ринки житла приймаючих регіонів. Тому відновлення житлового фонду має супроводжуватися не лише інвестиціями у будівництво, а й інструментами підтримки оренди, компенсаційними механізмами, програмами доступного житла та системним бюджетним плануванням.

Співставлення економічної ваги регіонів із масштабами непрямих фінансових втрат підтвердило, що пріоритети відновлення мають визначатися не лише обсягом пошкоджень, а й роллю регіону в національній економіці, рівнем міграційного навантаження, станом критичної інфраструктури та потенціалом локального відновлення. Регіони, де втрати перевищують їхню економічну вагу, потребують не лише фізичної реконструкції житла, а й ширшої структурної модернізації місцевої економіки та інфраструктури.

Отже, регіональні дисбаланси руйнування житлового фонду України в умовах війни зумовлюють необхідність переходу від універсальної моделі відновлення до просторово диференційованої політики. Така політика має враховувати тип регіону, масштаб руйнувань, структуру пошкодженого житла, демографічні зміни, міграційні потоки, доступність базових послуг та економічну роль території. Практичне значення отриманих результатів полягає в обґрунтуванні підходу, за якого прифронтові, деокуповані, приймаючі та відносно стабільні регіони мають отримувати різні інструменти підтримки, що дозволить підвищити адресність, ефективність і соціальну справедливість післявоєнного відновлення житлового фонду України.

Література:

1. Чернова І., Смелянова О., Гончаренко А. Перспективи відновлення житлового будівництва у воєнний та повоєнний час. Економіка та суспільство. 2022. № 44. URL: <https://doi.org/10.32782/2524-0072/2022-44-15>
2. Пилкін М. Житловий фонд України в умовах війни: аналіз стану та перспективи відновлення. Економіка та суспільство. 2025. № 80. URL: <https://doi.org/10.32782/2524-0072/2025-80-38>
3. Novikov V., Hvelesiani A. Housing affordability issues in Ukraine. Demography and social economy. 2023. Vol. 2. P. 72–91. URL: <https://doi.org/10.15407/dse2023.02.072>
4. Кизим М., Трушкіна Н. Роль критичної інфраструктури в повоєнній розбудові економіки регіонів України. Економіка та суспільство. 2025. № 81. URL: <https://doi.org/10.32782/2524-0072/2025-81-151>
5. Майборода Т., Кругляк Д. Структурні зміни інфраструктури національної економіки України у воєнний час. Економіка та суспільство. 2026. № 83. URL: <https://doi.org/10.32782/2524-0072/2026-83-141>
6. Загорецька О. Удосконалення інструментів інвестиційного проектування під час реконструкції застарілого житлового фонду в Україні. Економіка та суспільство. 2025. № 74. URL: <https://doi.org/10.32782/2524-0072/2025-74-114>
7. Кужелєв М., Нечипоренко А., Стабіас С. Видатки місцевих бюджетів на відновлення: тенденції, виклики та перспективи. Економіка та суспільство. 2025. № 78. URL: <https://doi.org/10.32782/2524-0072/2025-78-27>
8. Про затвердження показників опосередкованої вартості спорудження житла за регіонами України (розрахованих станом на 01 жовтня 2023 року) : Наказ від 02.11.2023 № 1010. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1010938-23#Text>.
9. Держстат. Державна служба статистики України. URL: <https://stat.gov.ua/>.
10. KSE Institute. Kyiv School of Economics. URL: <https://kse.ua/ua/kse-department/kse-institute/>.
11. Звіт про прямі збитки інфраструктури від руйнувань внаслідок військової агресії Росії проти України станом на листопад 2024 року. 2025. 28 с. URL: https://kse.ua/wp-content/uploads/2025/02/KSE_Damages_Report-November-2024-UA.pdf.

MEDICAL SCIENCES

УДК 616.248-053.2:616-056.52

Андрійчук Денис Романович
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна
<https://doi.org/10.5281/zenodo.22200989>

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З ОЖИРІННЯМ

Andriychuk Denys Romanovych
Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

FEATURES OF THE PATHOGENESIS AND CLINICAL COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN OBESE CHILDREN**Анотація.**

Бронхіальна астма залишається одним із найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань дитячого віку, а дитяче ожиріння — однією з найбільш динамічно зростаючих метаболічних проблем сучасної педіатрії. Поєднання цих двох станів формує окрему клінічно значущу групу пацієнтів, у якій змінюються не лише частота, а й характер перебігу захворювання. У статті узагальнено сучасні уявлення про двобічний, багатфакторний взаємозв'язок між ожирінням і бронхіальною астмою у дітей. Розглянуто роль жирової тканини як активного ендокринного та імунometаболічного органа, дисрегуляцію адипокінів (лептину, адипонектину), хронічне низькорівневе системне запалення, зміни механіки дихання, зумовлені абдомінальним ожирінням, а також метаболічні порушення — інсулінорезистентність і дисліпідемію. Показано, що бронхіальна астма у дітей з ожирінням є гетерогенною за фенотипом і не зводиться до єдиного запального варіанта. Проаналізовано особливості клінічного перебігу, труднощі діагностики та інтерпретації функції зовнішнього дихання, а також знижену відповідь частини пацієнтів на інгаляційні кортикостероїди. Підкреслено значення комплексного підходу до ведення таких дітей, що поєднує стандартну протиастиматичну терапію з безпечною віковою корекцією маси тіла та лікуванням супутніх станів.

Abstract.

Bronchial asthma remains one of the most common chronic noncommunicable diseases in children, while childhood obesity is one of the most rapidly growing metabolic problems in modern pediatrics. The combination of these two conditions forms a distinct, clinically significant group of patients in whom not only the frequency but also the nature of the disease's course changes. This article summarizes current understanding of the bidirectional, multifactorial relationship between obesity and bronchial asthma in children. It examines the role of adipose tissue as an active endocrine and immunometabolic organ, the dysregulation of adipokines (leptin, adiponectin), chronic low-grade systemic inflammation, changes in respiratory mechanics caused by abdominal obesity, as well as metabolic disorders—insulin resistance and dyslipidemia. It is shown that bronchial asthma in obese children is phenotypically heterogeneous and cannot be reduced to a single inflammatory variant. The article analyzes the characteristics of the clinical course, difficulties in diagnosis and interpretation of pulmonary function tests, as well as the reduced response of some patients to inhaled corticosteroids. The importance of a comprehensive approach to the management of these children is emphasized, combining standard anti-asthma therapy with safe, age-appropriate weight management and treatment of comorbid conditions.

Ключові слова: бронхіальна астма; дитяче ожиріння; фенотип астми; адипокіни; лептин; адипонектин; системне запалення; інсулінорезистентність; контроль астми.

Keywords: bronchial asthma; childhood obesity; asthma phenotype; adipokines; leptin; adiponectin; systemic inflammation; insulin resistance; asthma control.

Вступ

Бронхіальна астма посідає одне з провідних місць серед хронічних захворювань дитячого віку та залишається найчастішою причиною звернень до дитячого пульмонолога й алерголога, госпіталізацій та пропусків навчання, пов'язаних із хронічною патологією. Паралельно з цим у

педіатричній популяції в усьому світі стрімко зростає поширеність надлишкової маси тіла та ожиріння, що останніми десятиліттями набуло характеру епідемії, яка охоплює дедалі молодші вікові групи [1].

Зростання частоти обох станів відбувається не паралельно й ізольовано, а з формуванням окремої,

клінічно важливої групи дітей, у яких астма і ожиріння співіснують і взаємно впливають одне на одного. У таких пацієнтів може змінюватися не лише ризик виникнення захворювання, а й його патогенез, переважний фенотип запалення, вираженість симптомів, частота загострень, відповідь на базисну терапію та довгостроковий прогноз [2]. Саме тому дедалі частіше говорять не просто про «астму на тлі ожиріння», а про окремий, клінічно розпізнаваний варіант перебігу захворювання.

Водночас взаємозв'язок між бронхіальною астмою та ожирінням є значно складнішим, ніж проста механічна дія надлишкової маси тіла на дихальну систему. Він включає імунні, метаболічні, гормональні та поведінкові компоненти, які діють одночасно й здатні підсилювати одне одного. Ожиріння не просто «супроводжує» астму, воно може брати участь у формуванні особливого фенотипу захворювання, впливати на чутливість дихальних шляхів і навіть модифікувати відповідь на лікування. У цьому контексті поглиблене вивчення патогенетичних механізмів такого поєднання має не лише теоретичне, а й безпосереднє практичне значення, оскільки дає змогу лікарю точніше інтерпретувати симптоми та обирати обґрунтовану терапевтичну стратегію [3].

Метою цієї статті є узагальнення сучасних даних щодо патогенетичних механізмів поєднання бронхіальної астми та ожиріння у дітей і аналіз того, як ці механізми формують особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування захворювання в цій групі пацієнтів.

Основна частина

Численні епідеміологічні дослідження підтверджують, що діти з надлишковою масою тіла та ожирінням мають вищий ризик розвитку бронхіальної астми порівняно з однолітками з нормальною масою тіла, а серед дітей, які вже хворіють на астму, ожиріння асоціюється з більшою тяжкістю перебігу та вищою захворюваністю [3]. Важливо, що цей зв'язок є не суто однобічним: якщо в частини дітей надлишкова маса тіла передуює появі симптомів астми, то в інших випадках, навпаки, обмеження фізичної активності через погано контрольовану астму сприяє набору ваги, формуючи своєрідне замкнене коло.

На силу та напрям цього взаємозв'язку впливають вік і стать дитини: за даними систематичних оглядів, асоціація між надлишковою масою тіла та ризиком астми в дитячому віці має певні гендерні відмінності та може відрізнятися залежно від періоду статевого дозрівання [4]. Має значення також тривалість існування ожиріння — довготривале, особливо раннє за віком виникнення ожиріння, пов'язане з більш вираженими метаболічними та імунними зрушеннями, ніж нещодавно набута надлишкова маса тіла, а тяжчі ступені ожиріння, як правило, асоціюються з більш вираженими респіраторними порушеннями [1].

Водночас необхідно чітко розуміти, що статистична асоціація між ожирінням та астмою не є доказом прямого й однозначного причинно-наслідкового зв'язку. Обидва стани мають спільні фактори

ризик — генетичну схильність, особливості внутрішньоутробного розвитку, харчову поведінку, рівень фізичної активності, соціально-економічні та середовищні впливи, — які можуть частково пояснювати їх співіснування незалежно від існування прямого патофізіологічного зв'язку [1, 3].

Хронічне низькорівневе системне запалення. Ключовим елементом, що пов'язує ожиріння з бронхіальною астмою, є жирова тканина, яка сьогодні розглядається не як пасивне депо енергії, а як активний ендокринний та імунometаболічний орган. При надлишковому накопиченні жирової тканини, особливо вісцеральної, відбувається її інфільтрація макрофагами та іншими імунними клітинами, що супроводжується посиленою секрецією прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкіну-6 та інших медіаторів, а також понад п'ятдесят різних адіпокінів [5, 6].

Серед адіпокінів найкраще вивчена роль лептину й адіпоネクтину. Лептин, рівень якого зростає пропорційно масі жирової тканини, має виражені прозапальні властивості: він впливає на вроджений і набутий імунітет, а в експериментальних моделях його введення посилює алергічну гіперреактивність дихальних шляхів. Натомість адіпоネクтин має переважно протизапальну дію — пригнічує ефекти ФНП- α та інтерлейкіну-6, стимулює продукцію протизапального інтерлейкіну-10, — однак у дітей з ожирінням його рівень закономірно знижується [6, 7]. У дослідженнях за участю дітей з астмою та ожирінням послідовно фіксують саме таке поєднання — підвищений лептин і знижений адіпоネクтин, причому ці зміни асоціюються з вищими показниками маркера еозинофільного запалення FeNO та гіршим клінічним профілем порівняно з дітьми з нормальною масою тіла [7].

Клінічне значення цього механізму полягає в тому, що системне запалення, спричинене жировою тканиною, накладається на локальне запалення дихальних шляхів, характерне для астми, і потенційно змінює його інтенсивність і характер. Це пояснює, чому в частини дітей з ожирінням спостерігається більш виражена потреба в контролюючій терапії та вищий ризик загострень навіть за формально помірної тяжкості захворювання.

Ожиріння та імунна відповідь. Метаболічні порушення, властиві ожирінню, здатні змінювати не лише інтенсивність, а й якісний характер імунної відповіді в дихальних шляхах. Зокрема, у дітей з ожиріння-асоційованою астмою описано зсув системної імунної відповіді у бік нетипового для класичної алергічної астми Т-хелперного профілю, що корелює з вираженістю порушень функцій легень [8]. Це означає, що запалення дихальних шляхів у цій групі пацієнтів не завжди відповідає класичній Т2-опосередкованій, еозинофільній моделі, характерній для atopічної астми дитячого віку.

Саме тому важливо підкреслити: астма у дітей з ожирінням не є однорідною за імунологічним профілем. У частини пацієнтів зберігається переважно еозинофільний, алергічний фенотип запалення.

лення, тоді як в інших переважають нееозинофільні, зокрема малогранулоцитарні або відносно нейтрофільні варіанти, у формуванні яких провідну роль відіграють саме метаболічні та механічні, а не класичні алергічні механізми [2]. Автоматичне віднесення астми у дитини з ожирінням до якогось одного типу запалення є спрощенням, яке може призводити до помилок у виборі терапії.

Зміни механіки дихання. Окремим і клінічно вагомим механізмом є вплив надлишкової маси тіла на біомеханіку дихання. Абдомінальне ожиріння створює механічне навантаження на діафрагму та обмежує рухливість грудної клітки, що призводить до зменшення функціональної залишкової ємності легень і резервного об'єму видиху — зміни, які документовані вже в дитячому та підлітковому віці [9]. Систематичні огляди показують стійке зниження функціональної залишкової ємності, резервного об'єму видиху, загальної ємності легень та залишкового об'єму в дітей з ожирінням порівняно з однолітками з нормальною масою тіла [10]. За меншого дихального об'єму гладкі м'язи бронхів розтягуються менше, особливо наприкінці спокійного видиху, що змінює сприйняття дихального зусилля навіть за відсутності справжньої бронхообструкції [9]. З клінічної точки зору це означає, що задишка в дитини з ожирінням не завжди є ознакою поганого контролю астми — вона може бути прямим наслідком зміненої механіки дихання, яка існує незалежно від активності запалення дихальних шляхів. Ігнорування цього факту є однією з найпоширеніших причин необґрунтованого посилення протиастиатичної терапії.

Метаболічні порушення. Ожиріння в дітей часто супроводжується інсулінорезистентністю, компенсаторною гіперінсулінемією та дисліпідемією, які в сукупності становлять основу метаболічного синдрому. Дослідження свідчать про зв'язок інсулінорезистентності та порушень ліпідного обміну, зокрема низького рівня ліпопротеїнів високої щільності, зі зниженням показників функції зовнішнього дихання в підлітків з астмою. Це важливо принципово розмежовувати: сама по собі надлишкова маса тіла не тотожна метаболічному синдрому, і не кожна дитина з ожирінням має виражені метаболічні порушення — однак саме за наявності інсулінорезистентності та дисліпідемії респіраторні наслідки ожиріння, за наявними даними, є більш вираженими [8].

Фенотипи бронхіальної астми у дітей з ожирінням. У частини дітей зберігається класичний алергічний, еозинофіл-опосередкований фенотип, що виник задовго до появи надлишкової маси тіла і на перебіг якого ожиріння накладається вторинно, обтяжуючи симптоматику. В інших дітей формується фенотип, у якому провідну роль відіграють неалергічні, метаболічні та механічні чинники, а класичні ознаки атопії можуть бути відсутні або виражені мінімально [2].

Проміжне положення займають варіанти зі змішаним типом запалення, коли одночасно наявні ознаки T2-опосередкованого й неімунного, мета-

болічно зумовленого компонентів. Таке фенотипування має не лише теоретичне значення: воно допомагає пояснити, чому діти з ожирінням та астмою неоднаково відповідають на стандартну протизапальну терапію, і орієнтує лікаря на індивідуалізований підхід замість універсальної схеми лікування [3].

Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей з ожирінням. Клінічна картина астми в дітей з ожирінням характеризується поєднанням симптомів, типових для бронхообструкції, із симптомами, зумовленими надлишковою масою тіла та зниженою фізичною тренуваністю. У цих дітей частіше реєструють задишку, відчуття закладеності в грудях, знижену толерантність до фізичного навантаження, а сукупний тягар симптомів, потреба в контролюючих препаратах і частота звернень по медичну допомогу, за даними низки досліджень, є вищими, ніж у дітей з астмою та нормальною масою тіла [3].

Особливої уваги потребує задишка при фізичному навантаженні — один із найчастіших приводів для звернення в цій групі пацієнтів. Її причинами можуть бути власне бронхообструкція, зумовлена астмою; фізичне декондиціонування внаслідок малорухливого способу життя; безпосередній механічний вплив надлишкової маси тіла на роботу дихання; порушення дихального патерну; а також інші супутні стани, зокрема гастроєзофагальний рефлюкс або дисфункція голосових складок [2]. Тому кожен новий чи посилений епізод задишки при навантаженні не можна автоматично трактувати як ознаку неконтрольованої астми та підставу для ескалації базисної терапії.

Вплив ожиріння на функцію зовнішнього дихання. Спірометричні показники в дітей з астмою та ожирінням мають певні особливості порівняно з дітьми, які мають нормальну масу тіла. Загалом у дітей ожиріння асоціюється зі збереженою або навіть дещо підвищеною форсованою життєвою ємністю легень (ФЖЄЛ) і об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) в абсолютних значеннях, проте зі зниженням співвідношенням ОФВ1/ФЖЄЛ, що формує картину, ближчу до обструктивного, а не рестриктивного патерну, що є характерним для дорослих [13].

Водночас, як зазначено вище, функціональна залишкова ємність, резервний об'єм видиху та залишковий об'єм у дітей з ожирінням стабільно знижені, а показники, що відображають прохідність дрібних дихальних шляхів (зокрема, форсована швидкість видиху на рівні 25–75 % ФЖЄЛ), можуть бути зменшені навіть за відносно збережених базових показників ОФВ1 і ФЖЄЛ [11]. Інтерпретація бронходилатаційної проби в дітей з ожирінням також вимагає обережності, оскільки механічний компонент обструкції не завжди піддається зворотності після інгаляції бронходилататора, тоді як за наявності справжнього алергічного запалення відповідь, як правило, є більш вираженою [7].

Діагностика бронхіальної астми в дитини з ожирінням є складнішим завданням, ніж у дитини з нормальною масою тіла, оскільки надлишкова маса

тіла сама по собі здатна впливати на функцію дихання та на суб'єктивне сприйняття задишки, що описано вище. У зв'язку із цим під час обстеження необхідно свідомо диференціювати справжню бронхообструкцію від низки станів, які можуть імітувати або маскувати симптоми астми: фізичного декондиціонування, синдрому обструктивного апное сну, дисфункції голосових складок та індукованої ларингеальної обструкції, порушень дихального патерну (зокрема дисфункціонального дихання), а також кардіометаболічних порушень, які також можуть спричиняти задишку при навантаженні [2].

Комплексна діагностична оцінка такої дитини повинна включати ретельний збір анамнезу з уточненням часової послідовності появи надлишкової маси тіла та респіраторних симптомів, обов'язкову антропометрію з розрахунком індексу маси тіла за віковими перцентилями, алергологічне обстеження, об'єктивну оцінку функції зовнішнього дихання, за можливості — оцінку запалення дихальних шляхів (FeNO, індукована мокрота), а також цілеспрямований пошук супутніх станів, здатних самостійно спричиняти або посилювати симптоми. Лише таке багатокомпонентне обстеження дає змогу уникнути як гіподіагностики астми, так і її помилкової гіпердіагностики на підставі неспецифічних симптомів, пов'язаних з ожирінням.

Вплив ожиріння на контроль астми та загострення. Значна частина досліджень вказує на асоціацію ожиріння з гіршим контролем астми, підвищеною потребою в контролюючих і невідкладних препаратах та зниженою якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям. Водночас дані щодо частоти тяжких загострень і госпіталізацій залишаються неоднорідними: результати окремих досліджень різняться залежно від віку когорти, критеріїв визначення ожиріння, тяжкості вихідної астми та методів оцінки контролю захворювання. Тому твердження про однозначно вищий ризик тяжких загострень у всіх дітей з ожирінням та астмою було б перебільшенням наявних доказів [3].

Особливості відповіді на протиастиатичну терапію. Питання зміненої відповіді дітей з ожирінням на стандартну терапію астми є одним із найбільш клінічно значущих аспектів проблеми. У низці досліджень, включно з дорослою й педіатричною популяціями, продемонстровано, що обтяжена ожирінням астма характеризується менш вираженою відповіддю на інгаляційні глюкокортикостероїди порівняно з класичною алергічною астмою [2]. Серед можливих клітинних механізмів такої зниженої чутливості до кортикостероїдів обговорюється підвищена експресія білка FKBP51 у CD4⁺ Т-лімфоцитах, що асоціюється з гіршим контролем астми саме в дітей з ожирінням [15], а також відмінний, менш Т2-залежний профіль запалення дихальних шляхів, на який кортикостероїди діють менш ефективно [8].

Ожиріння асоціюється зі статистично менш вираженою, але не відсутньою відповіддю дітей на інгаляційні кортикостероїди, тому за недостатнього

контролю астми перед ескалацією терапії необхідно виключити помилки діагностики, неправильну техніку інгаляції, низьку прихильність до лікування, неконтрольовані тригери та супутні захворювання. Лише після корекції цих чинників доцільно розглядати підвищення інтенсивності базисної терапії. [2].

Роль зниження маси тіла. Контроль маси тіла є важливим компонентом комплексного ведення дітей із бронхіальною астмою та ожирінням. Дані рандомізованих контрольованих досліджень і систематичних оглядів свідчать, що корекція маси тіла може сприяти покращенню функції легень, контролю симптомів, фізичної толерантності та якості життя, хоча величина ефекту є варіабельною.

Водночас контроль маси тіла не розглядається як альтернатива базисній протиастиатичній терапії, а лише як її доповнення. У дітей перевагу слід надавати безпечній, віковій корекції харчування та поступовому підвищенню фізичної активності під мультидисциплінарним медичним наглядом [16].

Клінічний підхід до дитини з астмою та ожирінням. Практичний алгоритм ведення дитини з підозрою на поєднання бронхіальної астми та ожиріння доцільно вибудовувати послідовно. Спочатку необхідно об'єктивно підтвердити діагноз астми на підставі анамнезу, клінічної картини та об'єктивних функціональних досліджень, а не лише скарг на задишку. Наступним кроком є орієнтовне визначення переважного фенотипу астми — алергічного, неалергічного чи змішаного. Обов'язковою є об'єктивна оцінка функції легень і цілеспрямований пошук супутніх станів, здатних впливати на симптоматику. Завершальним і постійним елементом підходу є динамічне спостереження з регулярною переоцінкою контролю астми, антропометричних показників і супутніх станів. Такий підхід підкреслює, що лікування дитини з астмою та ожирінням не може бути шаблонним і потребує індивідуалізації на кожному етапі.

Висновки. Ожиріння є важливим модифікуючим чинником перебігу бронхіальної астми, впливаючи на її метаболічні, імунізапальні та механічні компоненти. Поєднання системного запалення, дисрегуляції адипокінів і порушень механіки дихання сприяє гетерогенності фенотипу астми, ускладнює досягнення контролю захворювання та може знижувати ефективність стандартної терапії. Це обґрунтовує необхідність комплексного та індивідуалізованого підходу до ведення дітей з поєднанням бронхіальної астми й ожиріння.

Список використаної літератури:

1. Pinhas-Hamiel O, Hamiel U, Bendor CD, Bardugo A, Twig G, Cukierman-Yaffe T. The global spread of severe obesity in toddlers, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes Facts*. 2022;15(2):118–134. doi: 10.1159/000521913.
2. Averill SH, Forno E. Management of the pediatric patient with asthma and obesity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(1):30–39. doi: 10.1016/j.anaai.2023.10.001.
3. Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D, Forno E. Obesity-related asthma in children and adolescents.

Lancet Child Adolesc Health. 2022;6(10):713–724. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00185-7.

4. Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(3):222–231. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01055.x.

5. Park H. Metabolic complications of obesity in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr*. 2024;67(7):347–355. doi: 10.3345/cep.2023.00892.

6. Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013:785835. doi: 10.1155/2013/785835.

7. Knežević J, Malev O, Lipej M, Banić I, Turkalj M. An observational study of the role of adiponectin and vitamin D in pediatric asthma and obesity. *Children (Basel)*. 2026;13(4):514. doi: 10.3390/children13040514.

8. Vijayakanthi N, Grealley JM, Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: the role of metabolic dysregulation. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20150812. doi: 10.1542/peds.2015-0812.

9. Rastogi D, Holguin F. Metabolic dysregulation, systemic inflammation, and pediatric obesity-related asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Suppl 5):S363–S367. doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-231AW.

10. Winck AD, Heinzmann-Filho JP, Soares RB, da Silva JS, Woszezenki CT, Zanatta LB. Effects of obesity on lung volume and capacity in children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(4):510–517. doi: 10.1016/j.rpped.2016.02.008.

11. Forno E, Weiner DJ, Mullen J, Sawicki G, Kurland G, Han YY, et al. Obesity and airway dysanapsis in children with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):314–323. doi: 10.1164/rccm.201605-1039OC.

12. Reyes Noriega N, Del-Río-Navarro BE, Berber A, Romero Tapia S de J, Molina Díaz DJM. Effect of obesity on lung function in the pediatric and adult populations with asthma: a review. *J Clin Med*. 2023;12(16):5385. doi: 10.3390/jcm12165385.

13. Forno E, Han YY, Muzumdar RH, Celedón JC. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):304–311.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.010.

14. Arismendi E, Bantulà M, Perpiñá M, Picado C. Effects of obesity and asthma on lung function and airway dysanapsis in adults and children. *J Clin Med*. 2020;9(11):3762. doi: 10.3390/jcm9113762.

15. Tejwani V, McCormack A, Suresh K, Woo H, Xu N, Davis MF, Brigham E, Hansel NN, McCormack MC, D'Alessio FR. Dexamethasone-induced FKBP51 expression in CD4+ T-lymphocytes is uniquely associated with worse asthma control in obese children with asthma. *Front Immunol*. 2021;12:744782. doi: 10.3389/fimmu.2021.744782.

16. Willeboordse M, van de Kant KDG, Tan FES, Mulken S, Schellings J, Crijns Y, van der Ploeg L, van Schayck CP, Dompeling E. A multifactorial weight reduction programme for children with overweight and asthma: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157158. doi: 10.1371/journal.pone.0157158.

Андрійчук Денис Романович
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна
<https://doi.org/10.5281/zenodo.222001158>

НИРКОВІ ПРОЯВИ СПАДКОВИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЇХ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ

Andriychuk Denys Romanovych
Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

RENAL MANIFESTATIONS OF HEREDITARY METABOLIC DISORDERS IN CHILDREN AND FEATURES OF THEIR EARLY DIAGNOSIS

Анотація.

Спадкові метаболічні захворювання є важливою причиною ниркового ураження у дітей, при цьому характер патологічних змін залежить від типу метаболічного дефекту та локалізації ураження нефрона. Узагальнено сучасні дані щодо механізмів, клінічних проявів, ранніх маркерів і підходів до діагностики ниркового ураження при спадкових метаболічних захворюваннях у дітей. Розглянуто цистиноз, первинну гіпероксалурию, метилмалонову ацидемію, хворобу Фабрі, хворобу Дента та інші метаболічні порушення. Охарактеризовано основні клініко-лабораторні прояви, зокрема синдром Фанконі, протеїнурію, аміноацидурию, фосфатурию, нефролітіаз і нефрокальциноз. Проаналізовано алгоритми ранньої діагностики із застосуванням біохімічних, метаболічних, візуалізаційних і генетичних методів. Підкреслено, що рання етіологічна верифікація дає змогу своєчасно розпочати специфічне та нефропротективне лікування, уповільнити прогресування хронічної хвороби нирок і покращити прогноз. Ведення таких пацієнтів потребує мультидисциплінарного підходу.

Abstract.

Inherited metabolic disorders are a major cause of kidney damage in children, and the nature of the pathological changes depends on the type of metabolic defect and the location of the damage within the nephron. This review summarizes current data on the mechanisms, clinical manifestations, early markers, and diagnostic approaches for renal involvement in inherited metabolic disorders in children. Cystinosis, primary hyperoxaluria, methylmalonic acidemia, Fabry disease, Dent disease, and other metabolic disorders are discussed. The main clinical and laboratory manifestations are described, including Fanconi syndrome, proteinuria, aminoaciduria, phosphaturia, nephrolithiasis, and nephrocalcinosis. Algorithms for early diagnosis using biochemical, metabolic, imaging, and genetic methods are analyzed. It is emphasized that early etiological verification allows for the timely initiation of specific and nephroprotective treatment, slows the progression of chronic kidney disease, and improves the prognosis. The management of such patients requires a multidisciplinary approach.

Ключові слова: спадкові метаболічні захворювання, цистиноз, первинна гіпероксалурія, хвороба Фабрі, синдром Фанконі, рання діагностика.

Keywords: inherited metabolic disorders, cystinosis, primary hyperoxaluria, Fabry disease, Fanconi syndrome, early diagnosis.

Вступ

Спадкові метаболічні захворювання є важливою причиною ураження нирок у дітей, оскільки порушення метаболічних шляхів можуть призводити до специфічного ураження клубочків, каналців та інтерстицію. Ниркові прояви нерідко виникають на ранніх етапах захворювання й можуть передувати розвитку вираженого зниження швидкості клубочкової фільтрації, що ускладнює своєчасне розпізнавання патології [1].

Клінічні прояви значною мірою визначаються характером метаболічного дефекту та локалізацією ураження і можуть включати протеїнурію, тубулопатії, синдром Фанконі, нефрокальциноз, нефролітіаз та прогресування хронічної хвороби

нирок. Водночас ранні лабораторні маркери часто є неспецифічними, а нормальний рівень креатиніну не виключає початкового ураження нирок.

Ниркові прояви не завжди є пізнім ускладненням: незрозуміла протеїнурія, глюкозурія за нормальної глікемії, поліурія, стійкі електролітні порушення, метаболічний ацидоз, нефрокальциноз, рецидивний нефролітіаз або прогресуюче зниження функції нирок нерідко стають першим клінічним сигналом, що дозволяє запідозрити метаболічну природу захворювання задовго до розгорнутого системного фенотипу [2].

Метою статті є аналіз ниркових проявів спадкових метаболічних захворювань у дітей, механізмів їх виникнення залежно від локалізації ураження

нефрона та практичних підходів до ранньої діагностики.

Основна частина. Патолофізіологічні механізми та локалізація ураження. Механізми ниркового ураження залежать від природи метаболічного дефекту. При лізосомних хворобах накопичення — цистинозі та хворобі Фабрі — патогенний субстрат накопичується внутрішньоклітинно: цистин у лізосомах проксимальних тубулоцитів, глікофінголіпіди в подоцитах та ендотелії [1,4]. Дефект мембранного транспортера порушує специфічну реабсорбцію окремої речовини незалежно від внутрішньоклітинного накопичення, формуючи ізольовані чи комбіновані тубулопатії [11]. При органічних ацидеміях системне накопичення токсичного метаболіту вторинно пошкоджує каналцевий епітелій через мітохондріальну дисфункцію [9], тоді як надлишок ендегенного оксалату утворює кристали, що механічно й запально ушкоджують каналці та інтерстицій [3].

Локалізація ураження визначає клінічний фенотип. Клубочкове ураження проявляється протеїнурією, альбумінурією, гематурією та зниженням ШКФ (типово для прогресуючої хвороби Фабрі [4]); проксимально-каналцеве — глюкозурією без гіперглікемії, аміноацидуриєю, фосфатуриєю, бікарбонатуриєю та тубулярною протеїнурією, що в сукупності формує синдром Фанконі, класичний приклад якого — цистиноз [1,11]; дистально-каналцеве — порушенням кислотно-основного стану, зниженою концентраційною здатністю та поліуриєю. Окрему групу становлять нефрокальциноз і нефролітіаз, характерні насамперед для первинної гіпероксалуриї [3]. Це розмежування дозволяє вже на етапі загального аналізу сечі та базової біохімії орієнтовно визначити задіяну ланку нефрона й звизити диференційний ряд.

Цистиноз. Цистиноз — автосомно-рецесивне захворювання, зумовлене мутаціями CTNS, що кодує цистинозин — транспортер, який виводить цистин із лізосоми. Втрата його функції призводить до накопичення цистину, найбільш раннім і клінічно значущим наслідком якого є ниркова дисфункція проксимального каналця — синдром Фанконі, що маніфестує вже впродовж першого року життя поліуриєю, втратою фосфату й бікарбонату, гіпофосфатемічним рахітом і затримкою росту; асимптомна аміноацидурія може випереджати інші прояви й бути найранішим лабораторним маркером [1]. Без лікування прогресування призводить до термінальної ниркової недостатності зазвичай упродовж першого десятиліття життя, тоді як специфічна терапія цистеаміном здатна суттєво уповільнити цей процес за умови раннього встановлення діагнозу [2].

Первинна гіпероксалурия. В основі первинної гіпероксалуриї лежать мутації гена AGXT, що спричиняють дефіцит пероксисомального ферменту аланін-гліоксилат амінотрансферази й надлишковий ендегенний синтез оксалату. Кальцієво-оксалатні кристали, відкладаючись у каналцях та інтерстиції, зумовлюють нефрокальциноз і рецидивний нефролітіаз — найчастіші ранні

прояви — з поступовим прогресуванням до зниження ШКФ і, за термінальної ниркової недостатності, системного оксалозу [3]. Рецидивний нефролітіаз або нефрокальциноз у дитини, особливо за раннього віку маніфестації чи обтяженого сімейного анамнезу, слід розглядати як можливий прояв спадкового метаболічного захворювання, що вимагає визначення екскреції оксалату та генетичного підтвердження [3].

Метилмалонова ацидемія та хвороба Фабрі. При метилмалоновій ацидемії хронічне накопичення токсичних метаболітів спричиняє мітохондріальну дисфункцію проксимальних тубулоцитів і хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит із повільним, але неухильним зниженням ШКФ [8]; точний механізм остаточно не з'ясований, а стабільний метаболічний контроль розглядається як основний чинник профілактики прогресування [9]. Хвороба Фабрі — X-зчеплене захворювання, зумовлене мутаціями GLA й дефіцитом α -галактозидази A, — насамперед подоцитопатія: накопичення Gb3 у подоцитах проявляється мікроальбумінурією з подальшим прогресуванням до протеїнурії та зниження ШКФ; перебіг зазвичай важчий у хлопчиків, тоді як у гетерозиготних дівчаток фенотип варіабельний через мозаїчну інактивацію X-хромосоми [4]. Ниркові прояви рідко бувають ізольованими — типові супутні акропарестезії, ангіокератоми, cornea verticillata, — а рання діагностика має терапевтичне значення, оскільки ферментозамісна терапія й терапія шаперонами найефективніші до розвитку значної протеїнурії [4].

Інші спадкові метаболічні хвороби з нирковими проявами. Дент-хвороба (CLCN5, OCRL) — X-зчеплена тубулопатія з дефектом ендцитозу в проксимальному каналці, що проявляється низькомолекулярною протеїнурією, гіперкальціуриєю та нефрокальцинозом; поєднання гіперкальціурії з протеїнурією в хлопчика без гіперпаратиреозу є характерною діагностичною підказкою. Хвороби накопичення глікогену I типу спричиняють гіперфільтрацію з вторинним гломерулосклерозом, мітохондріальні захворювання — змішане тубулоінтерстиціальне ураження через енергодефіцит епітелію, а спадкові порушення фосфорно-кальцієвого обміну можуть первинно проявлятися фосфатуриєю чи нефрокальцинозом задовго до скелетних змін. Клінічну картину кожного з цих станів слід розглядати не як перелік симптомів, а як наслідок конкретного порушеного метаболічного шляху, застосованого до відповідної ділянки нефрона [12].

Ранні маркери та діагностика. Суттєва частина лабораторних змін — протеїнурія, низькомолекулярна тубулярна протеїнурія, глюкозурія без гіперглікемії, аміноацидурія, фосфатурія, електролітні порушення — з'являється задовго до значного зниження ШКФ [11]. Нормальний рівень креатиніну не виключає раннього ураження: він залежить від м'язової маси й тубулярної секреції, тому може завищувати справжню ШКФ, зокрема в дітей зі зниженою м'язовою масою на тлі хронічного за-

хворювання. Цистатин С менш залежний від м'язової маси, проте не є універсальним чи абсолютно специфічним маркером через вплив запалення й відсутність остаточної стандартизації в ранньому віці [10].

Настороженість щодо спадкового метаболічного захворювання повинна зростати за сукупності ознак: раннього віку маніфестації, незрозумілого синдрому Фанконі, глюкозурії за нормоглікемії, поєднання протейнурії з позанирковими (офтальмологічними, неврологічними, дерматологічними) симптомами, рецидивного нефролітіазу чи нефрокальцинозу невідомої етіології, затримки фізичного розвитку, стійких електролітних порушень, сімейного характеру захворювання або консангвінності батьків [8]. Жодна з цих ознак окремо не є діагностичною.

Діагностичний алгоритм послідовно включає клінічну підозру, аналіз анамнезу, антропометрію, загальний аналіз сечі й кількісну оцінку протейнурії/альбумінурії, визначення креатиніну, ШКФ, електролітів і кислотно-основного стану, за показаннями — кальцію та фосфору, специфічне метаболічне тестування (лейкоцитарний цистин, екскреція оксалату, амінокислоти й органічні кислоти), візуалізацію нирок та генетичне тестування. Диференціація зі значно частішими набутими причинами — постінфекційною чи ідіопатичною протейнурією/гематурією, аліментарною гіперкальціурією, токсичним синдромом Фанконі — спирається насамперед на поєднання ниркових проявів із позанирковими ознаками, раннім віком і сімейним анамнезом; генетичне тестування доцільне не як скринінг першої лінії, а після клінічного й біохімічного звуження диференційного ряду [11].

Рання етіологічна діагностика відкриває можливість специфічного патогенетичного лікування — дієтичної терапії при органічних ацидеміях, цистаміну при цистинозі, ферментозамісної терапії при хворобі Фабрі, — ефективність якого найвища до формування незворотних структурних змін [4], а в поєднанні з нефропротективними заходами (корекція електролітів, кислотно-основного стану, нутритивна підтримка) максимально уповільнює прогресування хронічної хвороби нирок. Мультисистемний характер цих захворювань вимагає координованої взаємодії педіатра, дитячого нефролога, генетика, фахівця з метаболічних хвороб і дієтолога [7].

Висновки. Спадкові метаболічні захворювання можуть уражати різні відділи нефрона, а ниркові прояви нерідко є їх першою клінічною ознакою. Лабораторні зміни можуть передувати зниженню ШКФ, тому рецидивний нефролітіаз, нефрокальциноз, синдром Фанконі, стійка протейнурія та ХХН неясної етіології потребують виключення метаболічної патології. Діагностика ґрунтується на комплексній оцінці клінічних, біохімічних, метаболічних і генетичних даних, при

цьому VUS не слід розглядати як причинний варіант. Рання етіологічна верифікація, патогенетичне лікування та нефропротекція сприяють уповільненню прогресування ниркового ураження й потребують мультидисциплінарного підходу.

Список використаної літератури:

1. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:47. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0426-y>.
2. Bäumner S, Weber LT. Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. *Front Pediatr.* 2018;6:58. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00058>.
3. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(3):194–211. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00661-1>.
4. del Pino M, Andrés A, Bernabéu AA, et al. Fabry Nephropathy: An Evidence-Based Narrative Review. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(2):406–421. <https://doi.org/10.1159/000488121>.
5. Albuquerque ALB, Dos Santos Borges R, Conegundes AF, Dos Santos EE, Fu FMM, Araujo CT, Vaz de Castro PAS, Simões e Silva AC. Inherited Fanconi syndrome. *World J Pediatr.* 2023;19(7):619–634. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00685-y>.
6. Zhang J, Zhang C, Gao E, Zhou Q. Next-Generation Sequencing-Based Genetic Diagnostic Strategies of Inherited Kidney Diseases. *Kidney Dis (Basel).* 2021;7(6):425–437. <https://doi.org/10.1159/000519095>.
7. Servais A, Zacchia M, Dehoux L, et al. Clinical Practice Recommendations on Kidney Management in Methylmalonic Acidemia: an Expert Consensus Statement From ERKNet and MetabERN. *Kidney Int Rep.* 2024;9(12):3362–3374. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.09.002>.
8. Morath MA, Hörster F, Sauer SW. Renal dysfunction in methylmalonic acidurias: review for the pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(2):227–235. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2245-2>.
9. Kruszka PS, Manoli I, Sloan JL, Kopp JB, Venditti CP. Renal growth in isolated methylmalonic acidemia. *Genet Med.* 2013;15(12):990–996. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.42>.
10. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(2):142–151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806891>.
11. Klootwijk ED, Reichold M, Unwin RJ, Kleta R. Renal Fanconi syndrome: taking a proximal look at the nephron. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(9):1456–1460. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu377>.
12. Devuyst O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:28. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-28>.

Андрійчук Денис Романович
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна
<https://doi.org/10.5281/zenodo.222001299>

ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИННОЇ ПЕРФУЗІЇ У ДІТЕЙ ПРИ ШОКОВИХ СТАНАХ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЇЇ ОЦІНКИ

Andriychuk Denys Romanovych
Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

CHARACTERISTICS OF TISSUE PERFUSION IN CHILDREN WITH SHOCK AND CURRENT APPROACHES TO ITS ASSESSMENT

Анотація.

Шоківі стани у дітей є однією з провідних причин критичних порушень, за яких недостатня доставка кисню тканинам може швидко призводити до органної дисфункції. Особливості дитячої гемодинаміки зумовлюють пізню появу гіпотензії, тому порушення тканинної перфузії можуть виникати задовго до її розвитку. У статті розглянуто взаємозв'язок макрогоемодинаміки та мікроциркуляції, а також явище гемодинамічної дисоціації, за якого нормалізація системних показників не супроводжується відновленням капілярного кровотоку. Проаналізовано основні клінічні маркери гіперперфузії, роль лактату та сучасних неінвазивних методів оцінки, зокрема периферичного перфузійного індексу, POCUS і near-infrared spectroscopy. Обґрунтовано значення комплексної динамічної оцінки перфузії для індивідуалізованої гемодинамічної підтримки дітей із шоком.

Abstract.

Shock states in children are one of the leading causes of critical conditions in which insufficient oxygen delivery to tissues can rapidly lead to organ dysfunction. The peculiarities of pediatric hemodynamics result in a delayed onset of hypotension; therefore, impaired tissue perfusion may occur long before hypotension develops. This article examines the relationship between macrohemodynamics and microcirculation, as well as the phenomenon of hemodynamic dissociation, in which normalization of systemic parameters is not accompanied by restoration of capillary blood flow. The main clinical markers of hypoperfusion, the role of lactate, and modern noninvasive assessment methods—including the peripheral perfusion index, POCUS, and near-infrared spectroscopy—are analyzed. The importance of comprehensive dynamic perfusion assessment for individualized hemodynamic support in children with shock is substantiated.

Ключові слова: тканинна перфузія; шок у дітей; мікроциркуляція; час капілярного наповнення; лактат; POCUS; гемодинамічний моніторинг.

Keywords: tissue perfusion; shock in children; microcirculation; capillary refill time; lactate; POCUS; hemodynamic monitoring.

Вступ

Шок у дітей є критичним станом, за якого невідповідність між доставкою кисню та метаболічними потребами тканин може швидко призвести до незворотної органної дисфункції. Своєчасне його розпізнавання ускладнюється здатністю дитячого організму тривалий час компенсувати зниження серцевого викиду за рахунок тахікардії та периферичної вазоконстрикції, підтримуючи артеріальний тиск навіть за значної гіперперфузії [1].

Тому гіпотензія є пізньою ознакою шоку та свідчить про виснаження компенсаторних механізмів [2]. Орієнтація лише на артеріальний тиск може призводити до недооцінки тяжкості стану, оскільки тканинна гіперперфузія може розвиватися ще за збереженого тиску та проявлятися холодними кінцівками, подовженим часом капілярного наповнення й порушенням свідомості [3]. Раннє виявлення гіперперфузії створює можливість своєчасної корекції

гемодинамічних порушень до розвитку декомпенсації. Це зумовлює необхідність комплексної оцінки кровообігу з урахуванням не лише системної гемодинаміки, а й стану мікроциркуляції та тканинної перфузії [4].

Метою цієї статті є систематизований аналіз фізіологічних основ тканинної перфузії у дітей при шоківих станах, сучасних клінічних та інструментальних методів її оцінки, а також принципів комплексного й динамічного моніторингу відповіді на реанімаційну терапію.

Основна частина. У відповідь на зниження ефективного об'єму циркулюючої крові чи серцевого викиду організм дитини активує централізацію кровообігу — перерозподіл кровотоку на користь мозку та серця за рахунок вираженої вазоконстрикції в шкірі, м'язах, шлунково-кишковому тракту та нирках. Це пояснює характерну клінічну картину раннього шоку: холодні, бліді кінцівки на

тлі відносно збереженої свідомості. Водночас ця сама компенсаторна реакція є причиною гетерогенності мікроциркуляції — частина капілярного русла залишається практично не перфузованою, тоді як інші ділянки отримують відносно збережений кровотік, а венозний застій та порушення реологічних властивостей крові додатково погіршують капілярний обмін [2].

У міру прогресування шоку компенсаторні механізми поступово стають недостатніми: периферична вазоконстрикція вже не здатна підтримувати центральний перфузійний тиск, серце виснажується внаслідок тривалого тахікардитичного навантаження та наростаючої ішемії, а мікроциркуляторні порушення поглиблюються незалежно від зусиль щодо корекції макрогемодинаміки. Характер цих порушень і швидкість їхнього прогресування істотно залежать від типу шоку. При гіповолемічному шоку провідним механізмом є абсолютний дефіцит об'єму циркулюючої крові; при дистрибутивному, найчастіше септичному, — патологічна вазодилатація та підвищена судинна проникність у поєднанні з мікроциркуляторною дисфункцією; при кардіогенному — первинна недостатність насосної функції серця з вторинним застоєм; при обструктивному — механічна перешкода кровотоку, як-от тампонада серця чи напружений пневмоторакс [3]. Розуміння цих відмінностей має практичне значення, оскільки характер порушень тканинної перфузії, а отже й пріоритети терапії, залежать не лише від стадії шоку, а й від його патогенетичного типу.

Клінічна оцінка тканинної перфузії. Клінічне обстеження залишається першим і найдоступнішим етапом оцінки перфузії. Частота серцевих скорочень відображає компенсаторну симпатичну активацію, однак є неспецифічним показником, на який впливають лихоманка, біль, тривога та інші фактори. Артеріальний тиск є пізнім і відносно нечутливим маркером порушення перфузії у дітей завдяки потужним компенсаторним механізмам [2].

Якість периферичного пульсу та його порівняння з центральним дають опосередковану інформацію про перфузійний тиск і судинний тонус, хоча оцінка залишається суб'єктивною. Холодні та мармурові кінцівки на тлі теплого тулуба свідчать про периферичну вазоконстрикцію і централізацію кровообігу. Колір шкіри, мармуровість і периферичний ціаноз є додатковими клінічними ознаками порушень мікроциркуляції. Рівень свідомості є важливим маркером адекватності церебральної перфузії, тоді як діурез відображає ниркову перфузію, але є відстроченим показником і залежить від попередньої інфузійної терапії [3].

Час капілярного наповнення. Час капілярного наповнення (capillary refill time, CRT) є простим і доступним маркером периферичної перфузії. Значення CRT суттєво залежать від методики вимірювання, зокрема від тривалості та сили здавлення, місця вимірювання, температури доквілля й умов освітлення. Тому для підвищення відтворюваності

результатів необхідна стандартизація техніки. У дітей старше 7 днів значення CRT ≥ 3 с за стандартизованих умов зазвичай розглядають як патологічне, хоча референтні межі можуть відрізнятися залежно від локалізації вимірювання [5].

Докази клінічної значущості CRT отримані переважно в дорослих пацієнтів із септичним шоком. У дослідженні ANDROMEDA-SHOCK стратегія реанімації орієнтована на нормалізацію CRT, не продемонструвала статистично значущої переваги щодо 28-денної летальності порівняно зі стратегією, орієнтованою на лактат, однак була пов'язана з меншим об'ємом інфузійної терапії та швидшим припиненням вазопресорної підтримки [6]. Водночас екстраполяція цих результатів на педіатричну популяцію потребує обережності.

Таким чином, CRT є корисним показником для динамічної оцінки периферичної перфузії, однак його результати залежать від умов вимірювання та не мають достатньої чутливості й специфічності для використання як самостійного діагностичного критерію. У дітей CRT доцільно інтерпретувати в сукупності з іншими клінічними та гемодинамічними показниками [5].

Лактат як маркер гіперперфузії. Підвищення концентрації лактату при шоку традиційно пов'язують із порушенням балансу між доставкою та потребою тканин у кисні. За умов недостатньої оксигенації пірват частково метаболізується до лактату, що може призводити до його накопичення в крові. Водночас гіперлактатемія при критичних станах має багатофакторну природу і не зумовлена виключно тканинною гіпоксією. Її виникненню також сприяють порушення печінкового та ниркового кліренсу лактату, β -адренергічна стимуляція аеробного гліколізу та інші метаболічні механізми [7]. Отже, підвищення концентрації лактату не є специфічним маркером тканинної гіперперфузії та потребує інтерпретації в контексті клінічної картини й інших показників перфузії.

Більшу прогностичну цінність, ніж одноразове визначення, може мати оцінка динаміки концентрації лактату - лактат-кліренсу, який характеризує її зміну в часі у відповідь на терапію. Проспективне когортне дослідження дітей із тяжким сепсисом і септичним шоком показало, що динамічні показники, зокрема зміна концентрації лактату протягом перших 6 годин та його кліренс, тісніше асоціювалися з летальністю, ніж початкове значення при госпіталізації [8].

Діурез та інші маркери органної перфузії. Діурез є клінічно важливим, хоча й опосередкованим маркером ниркової перфузії: зниження ниркового кровотоку та активація ренін-ангіотензинової системи у відповідь на гіповолемію чи знижений серцевий викид призводять до посиленої реабсорбції натрію і води та відповідного зменшення об'єму сечі. Олігурія при шоку, таким чином, відображає компенсаторну реакцію нирки на системну гіперперфузію, а відновлення адекватного діурезу у відповідь на терапію є одним із визнаних клінічних орієнтирів успішної ресусцитації [1,2].

Обмеження цього показника пов'язані передусім із часовою затримкою: для достовірної оцінки динаміки діурезу потрібен певний період спостереження, що робить його непридатним для миттєвої оцінки ефективності втручання. Крім того, на діурез впливає попередня терапія — введені діуретики, обсяг і темп попередньої інфузії, а також супутня ниркова патологія, що ускладнює інтерпретацію цього показника ізольовано від клінічного контексту. Серед інших доступних маркерів органної перфузії варто згадати рівень свідомості, що відображає церебральний кровотік, периферичну температуру кінцівок як індикатор шкірної перфузії, а також центральну венозну сатурацію, яка за наявності центрального венозного доступу дає опосередковане уявлення про баланс між доставкою та споживанням кисню на системному рівні [1].

Периферичний перфузійний індекс. Периферичний перфузійний індекс (peripheral perfusion index, PPI, або PI) розраховується на основі сигналу пульсоксиметрії як співвідношення пульсуючого та неппульсуючого компонентів світлового сигналу. Показник відображає периферичний кровотік і вазомоторний тонус у ділянці розташування датчика [9].

Перевагою PPI є можливість його безперервного неінвазивного моніторингу за допомогою стандартного пульсоксиметричного обладнання. Водночас значення показника залежать від температури кінцівки, вазомоторного тону та якості сигналу, а рухові артефакти можуть суттєво впливати на результат [9]. Через значну міжіндивідуальну варіабельність PPI доцільніше оцінювати в динаміці, ніж орієнтуватися на універсальне порогове значення. Таким чином, PPI може бути корисним додатковим показником периферичної перфузії, однак не замінює клінічної оцінки.

Мармуровість шкіри та температурний градієнт. Мармуровість шкіри є клінічним проявом периферичної вазоконстрикції та може оцінюватися за допомогою mottling score, який характеризує поширеність змін забарвлення шкіри. У дорослих пацієнтів із септичним шоком вища вираженість мармуровості асоціюється з тяжчим перебігом і вищою летальністю, тоді як її зменшення в динаміці пов'язане з кращими результатами лікування [10].

Центрально-периферичний температурний градієнт визначають як різницю між температурою тулуба та кінцівок. Його збільшення може відображати периферичну вазоконстрикцію в умовах порушення перфузії. Обидва показники потенційно можуть використовуватися для оцінки тяжкості шоку та динаміки стану пацієнта, однак їх застосування в дітей обмежене недостатньою стандартизацією та переважанням доказів, отриманих у дорослих пацієнтів. Вікові особливості периферичного кровотоку й терморегуляції додатково ускладнюють інтерпретацію цих показників у педіатричній популяції.

Ультразвукова оцінка гемодинаміки. Point-of-care ultrasound (POCUS) є важливим доповненням до клінічної оцінки дитини із шоком, оскільки дає

зможу безпосередньо оцінювати структурні та функціональні параметри серцево-судинної системи в реальному часі. Фокусована ехокардіографія дозволяє оцінити систолічну функцію шлуночків, їхні розміри, наявність перикардіального випоту та непрямі ознаки змін внутрішньосудинного об'єму. Ультразвукове дослідження легень допомагає виявити інтерстиціальний набряк і ознаки легеневого застою.

Оцінка діаметра нижньої порожнистої вени та його дихальних змін може надавати додаткову інформацію щодо волемічного статусу, однак її результати залежать від режиму вентиляції, внутрішньочеревного тиску та інших факторів. Тому жоден окремий ультразвуковий параметр не слід використовувати як самостійний критерій волемії. Основна цінність POCUS полягає в комплексній оцінці гемодинамічного профілю, що допомагає визначити ймовірний механізм шоку, спрямувати терапію та оцінити її ефективність [13].

Розширений гемодинамічний моніторинг. У дітей із рефрактерним шоком, коли клінічної оцінки та базових методів моніторингу недостатньо для визначення тактики лікування, може застосовуватися розширений гемодинамічний моніторинг. Він може включати визначення серцевого викиду та індексу, системного судинного опору, центральної венозної сатурації кисню (ScvO₂) та венозно-артеріальної різниці за вуглекислим газом (ΔPCO₂). Вибір методу залежить від клінічної ситуації, доступного обладнання та досвіду персоналу; рутинне застосування таких методів у всіх пацієнтів із шоком не рекомендоване [12].

ScvO₂ відображає співвідношення між доставкою та споживанням кисню. Низькі значення можуть свідчити про недостатню доставку кисню, тоді як нормальні або високі значення не виключають порушень тканинної перфузії, зокрема при септичному шоку через порушення екстракції кисню. ΔPCO₂ може додатково характеризувати адекватність системного кровотоку. Водночас ці показники мають обмежену специфічність і потребують комплексної інтерпретації, тому розширений гемодинамічний моніторинг доцільно застосовувати вибірково у складних клінічних ситуаціях [13].

Сучасні підходи до оцінки мікроциркуляції. Пряма візуалізація мікроциркуляції за допомогою сублінгвальної відеомікроскопії, зокрема технологій sidestream dark-field (SDF) та incident dark-field (IDF) imaging, дає змогу безпосередньо оцінювати капілярний кровотік і щільність перфузованих судин. Дослідження в педіатричній популяції демонструють можливість збереження порушень мікроциркуляції навіть після нормалізації макрогемодинамічних показників, що підтверджує концепцію гемодинамічної дискордантності [11]. Водночас застосування методу обмежене технічною складністю, доступністю обладнання та необхідністю спеціальної підготовки персоналу.

Near-infrared spectroscopy (NIRS) є неінвазивним методом безперервної оцінки регіонарної тканинної оксигенації, зокрема

церебральної та соматичної. Незважаючи на потенційну цінність для моніторингу тканинної перфузії, його роль у рутинному веденні дітей із шоком залишається невизначеною через технічні обмеження та недостатність доказів щодо впливу на клінічні результати [10]. Таким чином, SDF/IDF-відеомікроскопія та NIRS наразі розглядаються переважно як додаткові методи оцінки мікроциркуляції та тканинної оксигенації, а не як універсальні стандарти моніторингу.

Комплексна оцінка тканинної перфузії.

Оцінка перфузії при шоку у дітей має ґрунтуватися на інтеграції клінічних ознак, рівня лактату, діурезу, периферичних маркерів, даних POCUS та, за показаннями, розширеного гемодинамічного моніторингу. Принципове значення має серійна оцінка показників у динаміці. Зміна їх значень протягом ресусcitaції дає змогу визначити відповідь на терапію та своєчасно скоригувати тактику лікування. Жоден окремий показник не є достатнім для повної характеристики стану перфузії, тоді як їх комплексна інтерпретація дозволяє точніше оцінити гемодинамічний профіль та ефективність терапії [4].

Оцінка відповіді на реанімаційну терапію.

Ефективність реанімаційної терапії при шоку оцінюється за динамікою тих самих показників, які використовувалися для первинної діагностики: скорочення часу капілярного наповнення, потепління кінцівок, покращення якості периферичного пульсу, нормалізація артеріального тиску, прояснення свідомості, відновлення адекватного діурезу, зниження та кліренс лактату, підвищення RPI, а за наявності можливості — сприятлива динаміка показників POCUS і серцевого викиду чи серцевого індексу [8].

Принципово важливо розуміти, що покращення одного окремого показника не завжди означає повне відновлення тканинної перфузії. Нормалізація артеріального тиску може відбутися раніше за відновлення мікроциркуляції, а суб'єктивне покращення кольору шкіри не виключає збереженої гіперлактатемії чи стійкого зниження діурезу. Саме тому оцінка відповіді на терапію повинна бути настільки ж комплексною, як і первинна діагностика, — з узгодженим аналізом кількох незалежних показників, а не орієнтацією на нормалізацію одного з них як на кінцеву мету реанімації [4].

Вікові особливості оцінки перфузії у дітей. Оцінка гемодинамічного стану в дітей потребує врахування значної вікової фізіологічної варіабельності. Референтні значення частоти серцевих скорочень і артеріального тиску суттєво відрізняються у новонароджених, немовлят, дітей дошкільного та шкільного віку, тому застосування єдиних критеріїв без урахування віку може призводити до хибної інтерпретації [2]. Вікові особливості периферичного судинного тонусу та терморегуляції також можуть впливати на оцінку таких показників, як CRT і температура кінцівок.

У новонароджених додаткового значення набувають особливості перехідного кровообігу та функціонування фетальних шунтів, що необхідно

враховувати під час ехокардіографічної оцінки. Референтні значення гемодинамічних параметрів також залежать від маси тіла та віку дитини. Отже, інтерпретація показників перфузії має здійснюватися з урахуванням відповідних вікових і антропометричних норм та клінічного контексту [3].

Висновки. Тканинна гіперперфузія є ключовою патофізіологічною ланкою шоку у дітей та визначає ризик прогресування до органної дисфункції. Нормальний артеріальний тиск не виключає порушень тканинної перфузії, оскільки завдяки потужним компенсаторним механізмам гіпотензія є пізньою ознакою шоку. Тому оцінка гемодинамічного стану не повинна ґрунтуватися виключно на макрогоемодинамічних показниках. Клінічні маркери периферичної перфузії, зокрема час капілярного наповнення, температура кінцівок, якість пульсу, рівень свідомості та діурез, залишаються основою первинної оцінки. Лактат, периферичний перфузійний індекс, POCUS, NIRS та інші сучасні методи можуть доповнювати клінічне обстеження, однак кожен із них має певні обмеження та не може самостійно визначати адекватність тканинної перфузії.

Таким чином, оптимальним підходом є комплексна та динамічна оцінка перфузії з урахуванням віку дитини, типу шоку та клінічної ситуації. Серійне зіставлення клінічних, лабораторних та інструментальних показників дозволяє своєчасно виявляти персистуючу гіперперфузію, оцінювати відповідь на гемодинамічну терапію та індивідуалізувати подальшу лікувальну тактику.

Список використаної літератури:

1. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061–1093. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002425>.
2. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2):e52–e106. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198>.
3. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, Marchese RF, Mistry RD. Effectiveness of physical exam signs for early detection of critical illness in pediatric systemic inflammatory response syndrome. *BMC Emerg Med.* 2014;14:24. <https://doi.org/10.1186/1471-227X-14-24>.
4. Fleming S, Gill P, Jones C, Taylor JA, Van den Bruel A, Heneghan C, Thompson M. Validity and reliability of measurement of capillary refill time in children: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2015;100(3):239–249. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307079>.
5. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the AN-DROMEDA-SHOCK randomized clinical trial.

- JAMA. 2019;321(7):654–664. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0071>.
6. Abdelaziz TA, Karam NA, Ismail WI, Askary NM, Baz EG. Lactate dynamics in paediatric patients with severe sepsis: insights from a prospective cohort study. BMC Pediatr. 2024;24:345. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04809-9>.
7. Ait-Oufella H, Lemoinne S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, Joffre J, Margetis D, Guidet B, Maury E, Offenstadt G. Mottling score predicts survival in septic shock. Intensive Care Med. 2011;37(5):801–807. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2163-y>.
8. Sun X, He H, Xu M, Long Y. Peripheral perfusion index of pulse oximetry in adult patients: a narrative review. Eur J Med Res. 2024;29:462. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-02048-3>.
9. Burton L, Bhargava V, Kong M. Point-of-Care Ultrasound in the Pediatric Intensive Care Unit. Front Pediatr. 2022;9:830160. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.830160>.
10. Ghanayem NS, Hoffman GM. Near infrared spectroscopy as a hemodynamic monitor in critical illness. Pediatr Crit Care Med. 2016;17(8 Suppl 1):S201–S206. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000780>.
11. Kuiper JW, Tibboel D, Ince C. The vulnerable microcirculation in the critically ill pediatric patient. Crit Care. 2016;20:352. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1496-x>.
12. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. Crit Care. 2015;19(Suppl 3):S8. <https://doi.org/10.1186/cc14726>.
13. Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children—expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). Singh Y, Villaescusa JU, da Cruz EM, Tibby SM, Bottari G, Saxena R, Guillén M, Lopez Herce J, Di Nardo M, Cecchetti C, Brierley J, de Boode W, Lemson J. Crit Care. 2020;24:620. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03326-2>.

*Андрійчук Денис Романович**доцент кафедри педіатрії та медичної генетики**Буковинський державний медичний університет**Чернівці, Україна*<https://doi.org/10.5281/zenodo.222001364>

ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ДІТЕЙ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЇХ КОРЕКЦІЇ

*Andriychuk Denys Romanovych**Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics**Bukovinian State Medical University**Chernivtsi, Ukraine*

HEMODYNAMIC DISORDERS IN CHILDREN IN CRITICAL CONDITIONS AND MODERN APPROACHES TO THEIR CORRECTION

Анотація.

Гемодинамічні порушення є провідною ланкою патогенезу критичних станів у дітей і зумовлюють тканинну гіперперфузію та поліорганну дисфункцію. Метою огляду було узагальнити сучасні підходи до оцінки та корекції цих порушень у дітей із критичними станами. Показано, що артеріальний тиск не є достатнім критерієм адекватності гемодинаміки, а її оцінка має ґрунтуватися на комплексі клінічних і лабораторних ознак перфузії. Практична новизна огляду полягає в обґрунтуванні ціль-орієнтованого клінічного алгоритму: виявлення гіперперфузії, обережна інфузійна проба, вазоактивна підтримка за потреби та обов'язкова повторна оцінка відповіді на лікування із застосуванням POCUS.

Abstract.

Hemodynamic disturbances represent a key pathogenetic link in critical illness in children, leading to tissue hypoperfusion and multiple organ dysfunction. The aim of this review was to summarize current approaches to the assessment and correction of hemodynamic disturbances in critically ill children. Blood pressure alone is shown to be an insufficient criterion of hemodynamic adequacy; assessment should rely on a combination of clinical and laboratory perfusion markers. The practical novelty of the review lies in outlining a goal-directed clinical algorithm: detection of hypoperfusion, cautious fluid challenge, vasoactive support when required, and mandatory reassessment of treatment response using point-of-care ultrasound.

Ключові слова: гемодинамічні порушення; критичні стани; діти; тканинна перфузія; шок; інфузійна терапія; вазоактивна підтримка.

Keywords: hemodynamic disturbances; critical illness; children; tissue perfusion; shock; fluid therapy; vasoactive support.

Вступ. Критичні стани у дітей — сепсис, тяжка травма, кардіохірургічна патологія, дихальна недостатність — супроводжуються порушеннями системної та регіонарної гемодинаміки, які визначають перебіг і наслідки захворювання. Гемодинамічна нестабільність у дитячому віці має власні фізіологічні особливості: висока частота серцевих скорочень, обмежений резерв ударного об'єму, здатність тривало підтримувати артеріальний тиск за рахунок компенсаторної вазоконстрикції навіть на тлі суттєвого дефіциту перфузії [1; 4]. Це зумовлює пізні клінічне виявлення шоку та ризик швидкої декомпенсації.

Ключовою патофізіологічною ланкою критичних станів є тканинна гіперперфузія, яка призводить до кисневого боргу, мітохондріальної дисфункції та прогресування поліорганної недостатності [3; 7]. Своєчасна ідентифікація гемодинамічних порушень та цілеспрямована корекція перфузії залишаються визначальними чинниками виживання дітей у критичному стані, що зумовлює актуальність узагальнення сучасних підходів до діагностики та лікування цих порушень.

Метою роботи було узагальнити сучасні дані щодо оцінки гемодинамічних порушень та підходів до їх корекції у дітей із критичними станами на основі аналізу міжнародних клінічних настанов і результатів сучасних досліджень.

Основна частина. Гемодинамічні порушення та їх оцінка. Адекватність системної гемодинаміки визначається взаємодією чотирьох складових: серцевого викиду, судинного тону, переднавантаження та перфузійного тиску. Серцевий викид залежить від частоти серцевих скорочень і ударного об'єму, який, своєю чергою, визначається переднавантаженням, скоротливістю міокарда та післянавантаженням. У дітей раннього віку серцевий викид значною мірою хронотропнозалежний через обмежену здатність міокарда збільшувати ударний об'єм [4; 6]. Судинний тонус визначає розподіл кровотоку між органами та підтримання перфузійного тиску, що дорівнює різниці між середнім артеріальним тиском і центральним венозним тиском.

Клінічна оцінка гемодинамічної нестабільності у

дітей ґрунтується на комплексі ознак: артеріальному тиску, частоті серцевих скорочень, часі капілярного наповнення, температурі та кольорі шкіри кінцівок, темпі діурезу, рівні сироваткового лактату та стані свідомості [1; 5]. Час капілярного наповнення та стан периферичної перфузії відображають мікроциркуляторний компонент шоку і здатні змінюватися швидше, ніж лабораторні показники, що робить їх зручними для динамічного спостереження [8; 9].

Важливо підкреслити, що артеріальний тиск не може бути єдиним критерієм адекватності гемодинаміки. У дітей компенсаторна вазоконстрикція здатна тривалий час підтримувати нормальний артеріальний тиск навіть за наявності вираженого дефіциту перфузії тканин, тому гіпотензія є пізньою, а не ранньою ознакою декомпенсованого шоку [1; 4]. Рівень лактату відображає тяжкість тканинної гіперперфузії, проте його нормалізація відбувається повільніше за клінічні ознаки перфузії та може залежати від позагемодинамічних чинників, зокрема функції печінки [11]. Тому оцінка гемодинамічного стану дитини має бути багатопараметричною і динамічною, а не орієнтованою на єдиний показник.

Сучасна корекція гемодинамічних порушень. Корекція гемодинамічних порушень у дітей із критичними станами базується на двох основних напрямках — інфузійній терапії та вазоактивній підтримці, які застосовуються послідовно й індивідуалізовано залежно від фенотипу порушення кровообігу.

Інфузійна терапія традиційно розглядалась як терапія першої лінії при ознаках гіперперфузії. Кристалічні розчини є препаратами вибору для початкової корекції волемічного дефіциту [1; 2]. Водночас результати рандомізованого дослідження FEAST засвідчили, що болосне введення рідини дітям з ознаками порушеної перфузії в умовах обмежених ресурсів асоціювалося з підвищенням летальності попри тимчасове клінічне поліпшення [12; 14]. Це змінило підхід до інфузійної терапії: сучасні рекомендації наголошують на обережному, поетапному введенні рідини з обов'язковою оцінкою відповіді на кожен об'ємний болос і своєчасним розпізнаванням ознак перевантаження об'ємом — наростання дихальної недостатності, гепатомегалії, набряків [1; 13]. Оптимальний обсяг і темп інфузії залишаються предметом дискусії, а доступність респіраторної та вазоактивної підтримки визначає межі безпечного об'єму рідини [13].

Вазопресорну та інотропну підтримку слід розглядати, якщо гемодинамічна нестабільність зберігається після адекватної, але обмеженої за обсягом інфузійної проби, або якщо клінічна картина від початку вказує на переважання вазоплегії чи міокардіальної дисфункції. Вибір препарату залежить від характеру гемодинамічних порушень: за холодного шоку зі зниженим серцевим викидом перевагу надають препаратам з інотропним ефектом, тоді як за теплового шоку з низьким судинним опором

пріоритетними є вазопресори [1; 6]. Порівняльні дослідження застосування адреналіну, норадреналіну та дофаміну як препаратів першої лінії при педіатричному септичному шоці демонструють неоднозначні результати щодо ефективності відновлення гемодинаміки та впливу на виживаність, що не дозволяє однозначно рекомендувати єдиний препарат для всіх фенотипів шоку [15; 16; 17].

Сучасний принцип лікування гемодинамічних порушень у дітей є ціль-орієнтованим: кожне терапевтичне втручання — інфузійний болос, ініціація чи титрування вазоактивного препарату — повинно супроводжуватися повторною оцінкою показників перфузії та відповіді на лікування. Такий підхід дозволяє уникнути як недостатньої, так і надмірної терапії та своєчасно коригувати стратегію лікування [1; 9].

Практичний підхід. Клінічну послідовність дій при підозрі на гемодинамічні порушення у дитини в критичному стані доцільно представити як цикл: виявлення порушення перфузії → оцінка гемодинамічного стану → обережна проба з рідиною за наявності показань → оцінка відповіді на інфузію → вазоактивна підтримка за недостатнього ефекту → повторна оцінка перфузії. Цей цикл повторюється до досягнення стабільної перфузії або перегляду терапевтичної стратегії [1; 9].

Важливим інструментом об'єктивізації гемодинамічного стану є прикватна ехокардіографія та ультразвукове дослідження за протоколом POCUS, які дають змогу швидко оцінити скоротливість міокарда, наповнення порожнистих вен, наявність рідини в плевральній чи перикардіальній порожнині та орієнтовно диференціювати фенотип шоку безпосередньо біля ліжка пацієнта [10; 18]. Використання POCUS у поєднанні з клінічними та лабораторними параметрами перфузії підвищує точність прийняття рішень щодо обсягу інфузії та потреби у вазоактивній підтримці [10; 19]. Принципового значення набуває саме динамічна, повторювана оцінка стану пацієнта, а не одноразове вимірювання показників, оскільки гемодинамічний профіль дитини в критичному стані може швидко змінюватися.

Висновки. Гемодинамічні порушення у дітей при критичних станах характеризуються обмеженими компенсаторними можливостями та здатністю тривало підтримувати нормальний артеріальний тиск на тлі вираженої тканинної гіперперфузії, що вимагає багатопараметричної оцінки перфузії, включно з часом капілярного наповнення, темпом діурезу, рівнем лактату та станом свідомості, а не орієнтації на єдиний показник.

Сучасна корекція гемодинамічних порушень поєднує обережну, поетапну інфузійну терапію з обов'язковою оцінкою відповіді на введення рідини та своєчасну вазоактивну підтримку, вибір якої визначається фенотипом шоку. Ціль-орієнтований підхід із повторною оцінкою перфузії після кожного втручання та застосування прикватної

ехокардіографії/POCUS дозволяють індивідуалізувати терапію, уникнути як недостатнього, так і надмірного лікування та поліпшити результати ведення дітей із критичними станами.

Список використаної літератури:

1. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020. Vol. 21, No. 2. P. e52–e106. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002198.
2. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock in Children 2026. *Pediatric Critical Care Medicine / Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, 2026.
3. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*. 2021. Vol. 49, No. 11. P. e1063–e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
4. Ramaswamy K.N., Singhi S., Jayashree M., Bansal A., Nallasamy K. Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 17, No. 11. P. e502–e512. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000954.
5. Ventura A.M., Shieh H.H., Bousso A. et al. Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 2015. Vol. 43, No. 11. P. 2292–2302. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001260.
6. Ma Y. et al. The efficacy of dopamine versus epinephrine for pediatric or neonatal septic shock: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020. Vol. 46, No. 1. Art. 6. DOI: 10.1186/s13052-019-0768-x.
7. Epinephrine vs Norepinephrine as Initial Treatment in Children With Septic Shock. *Pediatric Critical Care / JAMA Network*, 2024–2025.
8. Hernández G., Ospina-Tascón G.A., Damiani L.P. et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019. Vol. 321, No. 7. P. 654–664. DOI: 10.1001/jama.2019.0071.
9. Kattan E., Hernández G., Ospina-Tascón G. et al. A lactate-targeted resuscitation strategy may be associated with higher mortality in patients with septic shock and normal capillary refill time: a post hoc analysis of the ANDROMEDA-SHOCK study. *Annals of Intensive Care*. 2020. Vol. 10. Art. 114. DOI: 10.1186/s13613-020-00732-1.
10. Hernández G. et al. Hemodynamic phenotype-based, capillary refill time-targeted resuscitation in early septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK-2 Randomized Clinical Trial study protocol. 2022.
11. Singh Y., Tissot C., Fraga M.V. et al. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Critical Care*. 2020. Vol. 24, No. 1. Art. 65. DOI: 10.1186/s13054-020-2787-9.
12. Carioca F. de L., de Souza F.M., de Souza T.B. et al. Point-of-care ultrasonography to predict fluid responsiveness in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Anesthesia*. 2023. Vol. 33, No. 1. P. 24–37. DOI: 10.1111/pan.14574.
13. Maitland K., Kiguli S., Opoka R.O. et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 364, No. 26. P. 2483–2495. DOI: 10.1056/NEJMoa1101549.
14. Maitland K. et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Medicine*. 2013.
15. Ford N., Hargreaves S., Shanks L. Mortality after fluid bolus in children with shock due to sepsis or severe infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019.
16. Long M.T. et al. 10 mL/kg vs 20 mL/kg Fluid Bolus for Initial Resuscitation of Septic Shock in Children: A Randomized Clinical Trial. 2024–2025.
17. The Growing Impact of Point-of-Care Ultrasound in Pediatric and Neonatal Intensive Care. *Cureus*. 2024.
18. Noor A., Liu M., Jarman A., Yamanaka T., Kaul M. Point-of-Care Ultrasound Use in Hemodynamic Assessment. *Biomedicines*. 2025. Vol. 13, No. 6. Art. 1426. DOI: 10.3390/biomedicines13061426.
19. Baske K., Saini S.S., Dutta S., Sundaram V. Epinephrine versus dopamine in neonatal septic shock: a double-blind randomized controlled trial. *European Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 177. P. 1335–1342. DOI: 10.1007/s00431-018-3195-x.

Андрійчук Денис Романович
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна
<https://doi.org/10.5281/zenodo.222001446>

ОСОБЛИВОСТІ КОНТРОЛЮ БОЛЮ У ДІТЕЙ ІЗ ТЯЖКИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Andriychuk Denys Romanovych
Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

SPECIAL CONSIDERATIONS FOR PAIN MANAGEMENT IN CHILDREN WITH SERIOUS ILLNESSES

Анотація.

Стаття присвячена контролю болю у дітей із тяжкими захворюваннями — онкологічними, неврологічними, паліативними та критичними станами. Актуальність теми зумовлена тим, що біль у таких дітей часто залишається недооціненим, особливо за відсутності вербальної скарги. Мета роботи — систематизувати сучасні підходи до оцінки болю, вибору валідованих шкал, мультимодальної аналгезії та безпечного застосування опіоїдів. Розглянуто особливості оцінки болю в дітей із порушеннями комунікації, контроль процедурного болю та роль немедикаментозних методів. Практична цінність статті полягає в чіткому алгоритмі «оцінка → втручання → повторна оцінка → корекція», застосованому в реальній клінічній практиці педіатра, анестезіолога та лікаря паліативної медицини.

Abstract.

This article addresses pain control in children with severe illnesses, including oncological, neurological, palliative, and critical conditions. The relevance of the topic stems from the persistent underrecognition of pediatric pain, particularly in nonverbal children. The aim is to systematize current approaches to pain assessment, validated scale selection, multimodal analgesia, and safe opioid use. Special attention is given to pain assessment in children with communication impairments, procedural pain control, and evidence-based nonpharmacological methods. The article's practical value lies in a clear "assess–intervene–reassess–adjust" algorithm applicable in everyday practice of pediatricians, anesthesiologists, and palliative care physicians.

Ключові слова: біль у дітей, оцінка болю, валідовані шкали болю, мультимодальна аналгезія, опіоїди, процедурний біль, паліативна допомога дітям, критично хворі діти

Keywords: pediatric pain, pain assessment, validated pain scales, multimodal analgesia, opioids, procedural pain, pediatric palliative care, critically ill children

Вступ

Біль супроводжує значну частку тяжких патологічних станів дитячого віку. Він виникає при онкологічних захворюваннях — як унаслідок самої пухлини, так і через агресивне протипухлинне лікування; при тяжких неврологічних захворюваннях, зокрема дитячому церебральному паралічі та прогресуючих нейродегенеративних станах; у паліативних ситуаціях, коли захворювання обмежує тривалість життя; при тяжких інфекційних процесах, травмах опорно-рухового апарату, у післяопераційному періоді та при хронічних захворюваннях із ураженням внутрішніх органів. У кожному з цих випадків характер болю відрізняється: він може бути гострим, хронічним, проривним на тлі базової терапії, процедурним, пов'язаним з окремим втручанням, або змішаним, коли одночасно діють кілька механізмів.

Недостатньо контрольований біль негативно позначається практично на всіх аспектах стану дитини. Він порушує сон, знижує апетит і призводить до відмови від їжі, обмежує рухову активність і

уповільнює реабілітацію, посилює тривогу та формує стійкий негативний психологічний досвід, пов'язаний з медичною допомогою загалом. У дітей із повторними госпіталізаціями чи тривалим лікуванням неконтрольований біль здатний підірвати довіру до медичного персоналу і ускладнювати подальшу взаємодію родини з лікарями. Саме тому контроль болю не є питанням суто комфорту дитини — він є невіддільною складовою комплексної медичної допомоги, що впливає на клінічні результати не менше, ніж лікування самого захворювання.

Водночас контроль болю у дітей із тяжкими захворюваннями залишається складним клінічним завданням, яке не зводиться до механічного призначення анальгетика. Він вимагає врахування віку та рівня розвитку дитини, її здатності до самооцінки, механізму й тяжкості основного захворювання, супутньої патології, попередньої аналгетичної терапії, ризику побічних ефектів, психологічного стану дитини та участі батьків. Метою цієї статті є систематизація сучасних підходів до оцінки та контролю болю у дітей із тяжкими захворюваннями —

від вибору валідованого інструмента оцінки до побудови індивідуалізованої, мультимодальної схеми знеболення з регулярним контролем її ефективності та безпеки.

Вікові особливості сприйняття та вираження болю. Сприйняття й вираження болю в дітей закономірно змінюються відповідно до віку та рівня нейрокогнітивного розвитку. У новонароджених і немовлят нейроанатомічні шляхи проведення та центральні механізми модуляції болю ще перебувають у стадії дозрівання, однак больова чутливість у цій віковій групі є вираженою, що клінічно проявляється значними фізіологічними та поведінковими реакціями. Діти раннього й дошкільного віку вже здатні певною мірою локалізувати біль і оцінити його інтенсивність, проте потребують простих, наочних інструментів самооцінки. У шкільному віці стає можливим застосування числових і візуальних шкал, тоді як підлітки здебільшого оцінюють біль за принципами, наближеними до дорослих пацієнтів.

Окрему клінічно значущу групу становлять діти, нездатні до адекватної вербалізації болю внаслідок порушення свідомості, тяжких неврологічних і когнітивних розладів, мовленнєвих порушень, інтубації, штучної вентиляції легень або седації. У таких випадках оцінка ґрунтується переважно на поведінкових і фізіологічних показниках, доповнених інформацією від батьків або доглядальників, які найкраще обізнані зі звичною поведінкою дитини. Діти з тяжким ураженням центральної нервової системи мають підвищений ризик розвитку вираженого больового синдрому, і водночас саме в цій популяції біль найчастіше залишається недооціненим і недостатньо контрольованим, оскільки стандартні поведінкові індикатори болю в них можуть суттєво відрізнятися від типових [1].

Оцінка болю у дітей. Систематична оцінка болю є фундаментом його ефективного контролю: без неї будь-яке знеболення призначається практично наосліп, а його ефективність неможливо об'єктивно верифікувати. Загальний клінічний алгоритм можна сформулювати як послідовність «повідомлення дитини → валідована шкала → клінічний контекст → повторна оцінка», у якій кожен наступний елемент доповнює й уточнює попередній, а не підміняє його. У практиці застосовують три взаємодоповнювальні підходи: самооцінку, коли дитина самостійно повідомляє про інтенсивність болю; поведінкову оцінку, коли лікар або медсестра фіксує специфічні больові патерни поведінки — міміку, положення тіла, плач, рухову активність; та оцінку фізіологічних реакцій (частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, сатурації), яка є найменш специфічною з огляду на вплив інших чинників, але залишається корисним допоміжним індикатором, особливо в критично хворих дітей.

Для дітей, здатних до самооцінки, застосовують кілька валідованих інструментів. Numeric Rating Scale (числова рейтингова шкала) переважно підходить дітям від восьми років, здатним оперувати числами від 0 до 10, і забезпечує швидку,

легко порівнювану в динаміці оцінку. Visual Analogue Scale (візуальна аналогова шкала) використовує безперервну лінію між полюсами «немає болю» і «найсильніший біль» і вимагає складнішого абстрактного мислення, тому застосовується переважно в дітей старшого віку та підлітків. Faces Pain Scale – Revised (переглянута шкала обличч) розроблена спеціально для дітей молодшого віку, зазвичай від чотирьох років: дитина обирає одне з шести зображень обличчя, що найкраще відповідає інтенсивності її болю. Сучасні огляди інструментів післяопераційної оцінки болю в дітей підтверджують добру психометричну узгодженість FPS-R з іншими валідованими шкалами самооцінки та її придатність для рутинного клінічного застосування в дітей дошкільного й молодшого шкільного віку [1].

Коли самооцінка неможлива — через вік, когнітивні порушення чи тяжкість стану, — застосовують поведінкові шкали. FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) оцінює п'ять поведінкових категорій за трибальною шкалою: кожна і придатна для дітей від немовлят до приблизно семи років. Її переглянута версія (revised FLACC), доповнена індивідуалізованими, узгодженими з батьками дескрипторами поведінки, демонструє покращену міжекспертну надійність і конструктивну валідність саме в дітей із когнітивними порушеннями, для яких типові поведінкові патерни болю можуть бути змінені або нетиповими [2]. Для критично хворих і седованих дітей у відділенні інтенсивної терапії застосовується шкала COMFORT-B, яка оцінює шість поведінкових параметрів — настороженість, спокій/збудження, дихальну реакцію (або плач у неінтубованих дітей), фізичну активність, м'язовий тонус і напруження м'язів обличчя. Сучасні клінічні настанови з ведення болю, седації, нервово-м'язової блокади та делірію в критично хворих дітей визначають COMFORT-B як один з інструментів вибору для одночасної оцінки рівня седації та наявності болю чи дистресу в цій категорії пацієнтів, а клінічно значуще зниження показника після втручання розглядається як індикатор ефективної відповіді на лікування [3]. Оновлена європейська клінічна настанова щодо оцінки болю, седації, синдрому відміни та делірію у критично хворих дітей, підготовлена в межах ініціативи Європейського товариства педіатричної та неонатальної інтенсивної терапії (ESPNIC), продовжує узагальнювати доказову базу щодо вибору конкретного інструмента залежно від клінічної ситуації та віку пацієнта [4].

Незалежно від обраного інструмента, принципово важливо послідовно використовувати ту саму валідовану шкалу в динаміці для одного й того самого пацієнта: це дозволяє коректно порівнювати результати до й після втручання та об'єктивно судити про ефективність терапії, тоді як довільне чергування різних шкал знижує порівнюваність оцінок і ускладнює прийняття клінічного рішення.

Мультимодальний підхід до контролю болю. До складу мультимодальної схеми можуть

входити системні анальгетики (парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати, опіоїди), ад'ювантні препарати, що не є класичними анальгетиками, але посилюють знеболювальний ефект при певних типах болю, регіонарні методи анестезії, немедикаментозні втручання та психологічні методи підтримки.

Переваги такого підходу підтверджені клінічною практикою й лежать в основі сучасних рекомендацій з лікування гострого болю в дітей: поєднання методів із різними механізмами дії підвищує сумарну ефективність знеболення, дозволяє знизити дозу кожного окремого препарату (і, відповідно, вираженість дозозалежних побічних ефектів), а також дає змогу впливати одночасно на кілька компонентів болю — наприклад, ноцицептивний і запальний, — там, де монотерапія одним засобом була б недостатньою. Перша клінічна практична настанова Американської академії педіатрії щодо призначення опіоїдів дітям та підліткам прямо рекомендує мультимодальний підхід із пріоритетним застосуванням немедикаментозних методів і неопіоїдних препаратів, залишаючи опіоїди для ситуацій, коли інші методи не забезпечують достатнього знеболення, і водночас наголошує, що монотерапія опіоїдами при гострому болю в дітей є небажаною [5].

Опіоїди залишаються незамінним класом препаратів для контролю сильного болю в дітей із тяжкими захворюваннями, і побоювання щодо їхнього застосування не повинні призводити до відмови від адекватного знеболення за наявності обґрунтованих показань. Разом із тим опіоїдна терапія супроводжується низкою добре відомих ризиків: пригніченням дихання — найбільш небезпечним ускладненням, особливо у дітей молодшого віку, з супутньою патологією дихальних шляхів чи обструктивним апное сну; надмірною седатцією; нудотою й блюванням; закрепом, що часто потребує профілактичного призначення проносних засобів при тривалій терапії; свербіжем; а також розвитком толерантності й фізичної залежності при тривалому застосуванні, що клінічно проявляється синдромом відміни при різкому припиненні терапії. Окрему групу ризиків становлять помилки дозування, пов'язані зі складністю розрахунку доз у дітей різного віку та маси тіла.

Огляд наукової літератури щодо опіоїд-індукованого пригнічення дихання (OIRD) у дітей паліативної допомоги з тяжким неврологічним ураженням показав, що частота цього ускладнення в даній групі коливається від 0,13% до 4,6% залежно від когорти й способу введення опіоїду, при цьому супутня патологія та поліфармація виявилися найзначущішими факторами ризику — тобто саме комплексність клінічної ситуації, а не сам факт застосування опіоїду, визначає рівень небезпеки [6]. Це підкреслює важливість ретельного моніторингу після введення опіоїдів — контролю частоти дихання, сатурації та рівня седатції, особливо в перші години після початку терапії чи зміни дози. Чинна клінічна практична настанова щодо призначення опіоїдів дітям в амбулаторних умовах наголошує,

що наявність потенційних побічних ефектів не є підставою для відмови від опіоїдної терапії за наявності показань — основним принципом залишається правильний вибір препарату, дози, шляху введення та подальшого моніторингу безпеки, а не категорична відмова від цього класу засобів [5].

Немедикаментозні методи. Немедикаментозні методи є важливою складовою мультимодального контролю болю, хоча й не повинні розглядатися як заміна фармакологічної аналгезії при сильному болю. До методів із достатньою доказовою базою належать психологічна підготовка дитини до процедур, техніки відволікання уваги, релаксаційні методики, музикотерапія, ігрові методи, присутність батьків під час болісних втручань та сенсорні методи заспокоєння. Систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень музичної інтервенції в педіатричній популяції, що об'єднав 38 досліджень за участю понад 5600 новонароджених і дітей, продемонстрував статистично значуще зниження рівня болю в обох вікових підгрупах, підтверджуючи музикотерапію як обґрунтований, доступний і практично безпечний компонент мультимодальної схеми знеболення [7]. Настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо ведення хронічного болю в дітей також визначають фізичні та психологічні втручання — зокрема когнітивно-поведінкову терапію, релаксаційні техніки й фізичну терапію — як обґрунтовані складові комплексної схеми лікування, які застосовуються окремо або в поєднанні з фармакологічними методами [8].

Контроль ефективності та безпеки аналгезії. Призначення анальгетика не є завершальним етапом лікування болю — це лише початок циклу, що продовжується регулярною повторною оцінкою. Ця повторна оцінка повинна охоплювати не лише інтенсивність болю за обраною шкалою, а й ширший клінічний контекст: функціональний стан дитини, якість сну, рухову активність, рівень свідомості, стан дихання та наявність побічних ефектів терапії, а також потребу в додатковій, рятівній дозі анальгетика. Сучасні настанови з ведення болю та седатції в критично хворих дітей підтверджують придатність шкали COMFORT-B не лише для первинної діагностики болю чи дистресу, а й для об'єктивного контролю ефективності лікування в динаміці, оскільки клінічно значуще зниження показника після фармакологічного втручання фіксується систематично й корелює з клінічною відповіддю на терапію [3].

Батьки відіграють незамінну роль у контролі болю дитини: вони найкраще знають її звичну поведінку і здатні першими помітити найменші відхилення, що можуть свідчити про біль, беруть участь у підготовці дитини до процедур, підтримують застосування немедикаментозних методів і, у випадку домашньої паліативної допомоги, безпосередньо забезпечують продовження терапії поза межами лікарні.

Роль батьків та мультидисциплінарної команди. Ефективний контроль болю у дітей із тяжкими захворюваннями за самою своєю природою

потребує узгодженої роботи мультидисциплінарної команди: педіатра, анестезіолога-реаніматолога, дитячого онколога (за онкологічної патології), невролога, лікаря паліативної медицини, медичної сестри, психолога та інших спеціалістів залежно від конкретного клінічного фенотипу дитини. Аналіз сучасних мультидисциплінарних інтервенцій при хронічному больовому синдромі в дітей демонструє, що поєднання фармакологічних та інтегративних немедикаментозних підходів у межах скоординованої командної роботи, з активним залученням родини на всіх етапах, забезпечує кращі результати лікування, ніж ізольовані втручання окремих спеціалістів [9].

Сучасні проблеми та напрями вдосконалення контролю болю. Попри значний прогрес у розумінні дитячого болю, у клінічній практиці зберігається низка актуальних проблем: недостатня систематична оцінка болю, особливо в дітей, які не можуть говорити; надмірна обережність у застосуванні опіоїдів, зумовлена перебільшеним страхом побічних ефектів; недостатня підготовка медичного персоналу до застосування валідованих шкал і мультимодальних схем; нерівний доступ до сучасних методів анальгезії залежно від закладу й регіону; а також відсутність стандартизованих локальних протоколів контролю болю в частині медичних установ. Настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я з ведення хронічного болю в дітей прямо наголошують на необхідності системного, комплексного біопсихосоціального підходу, що поєднує фізичні, психологічні та фармакологічні втручання, і на глобальній потребі в посиленні підготовки медичних працівників у цьому напрямку [8].

Висновки. Контроль болю у дітей із тяжкими захворюваннями є важливою складовою комплексної медичної допомоги. Своєчасна та об'єктивна оцінка больового синдрому з використанням валідованих шкал дозволяє правильно визначити його інтенсивність і підібрати відповідну терапію. Особливі труднощі виникають у дітей із порушеннями комунікації, тому в таких випадках важливо враховувати не лише вербальні скарги, а й поведінкові та фізіологічні ознаки болю. Застосування мультимодальної анальгезії, поєднання медикаментозних і немедикаментозних методів та раціональне використання опіоїдів сприяють ефективнішому контролю болю і зниженню ризику небажаних реакцій. Регулярна повторна оцінка стану дитини дає можливість своєчасно коригувати лікування та забезпечувати належний рівень комфорту. Такий підхід має особливе значення у

педіатричній, анестезіологічній та паліативній практиці.

Список використаної літератури:

1. Zieliński J, Morawska-Kochman M, Zatoński T. Pain assessment and management in children in the postoperative period: A review of the most commonly used postoperative pain assessment tools, new diagnostic methods and the latest guidelines for postoperative pain therapy in children. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2020;29(3):365–374.
2. Pain assessment in non-verbal children with neurocognitive impairment: a review on current tools, challenges, and clinical perspectives. *Frontiers in Pain Research*. 2026.
3. Smith HAB, Besunder JB, Betters KA, et al. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2022;23(2):e74–e110. doi:10.1097/PCC.000000000000287
4. MacDonald I, Cavin-Trombert A, Jaques C, De Clifford-Faugère G, De Cock PA, de Wildt SN, et al. Pain, Agitation, Delirium, and Iatrogenic Withdrawal Syndrome Management in Children Who Are Critically Ill: Protocol for a European Clinical Practice Guideline Using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Approach. *JMIR Research Protocols*. 2025;14:e67930. doi:10.2196/67930
5. Hadland SE, Agarwal R, Raman SR, et al. Opioid Prescribing for Acute Pain Management in Children and Adolescents in Outpatient Settings: Clinical Practice Guideline. *Pediatrics*. 2024;154(5):e2024068752.
6. Mauritz MD, Hasan C, Dreier LA, Schmidt P, Zernikow B. Opioid-Induced Respiratory Depression in Pediatric Palliative Care Patients with Severe Neurological Impairment—A Scoping Literature Review and Case Reports. *Children*. 2020;7(12):312. doi:10.3390/children7120312
7. Hsu CY, Shen TY, et al. Music Intervention for Pain Control in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):991. doi:10.3390/jcm11040991
8. World Health Organization. Guidelines on the Management of Chronic Pain in Children. Geneva: World Health Organization; 2020.
9. Hurley-Wallace AL, Nowotny E, Schoth DE, Lioffi C. Online multidisciplinary interventions for paediatric chronic pain: A content analysis. *European Journal of Pain*. 2021;25(10):2140–2154.

Андрійчук Денис Романович
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна
<https://doi.org/10.5281/zenodo.222001532>

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ГЕНЕТИЧНИХ СИНДРОМІВ У ДІТЕЙ ІЗ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

Andriychuk Denys Romanovych
Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

FEATURES OF THE DIAGNOSIS OF GENETIC SYNDROMES IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

Анотація.

Вроджені вади серця (ВВС) нерідко є не ізольованою патологією, а складовою генетичного синдрому, що суттєво впливає на прогноз, тактику лікування та подальше спостереження дитини. Метою роботи є узагальнення сучасних підходів до розпізнавання генетичних синдромів у дітей із ВВС та вибору оптимального методу генетичної діагностики. У статті систематизовано клінічні ознаки, що дозволяють запідозрити синдромальну природу ВВС, розглянуто найбільш клінічно значущі синдроми та охарактеризовано послідовність застосування каріотипування, хромосомного мікроматричного аналізу й екзомного секвенування. Запропонований діагностичний алгоритм має практичну цінність для педіатрів, кардіологів та лікарів-генетиків.

Abstract.

Congenital heart defects (CHD) are frequently not an isolated anomaly but a component of a genetic syndrome, which substantially affects prognosis, treatment strategy and long-term follow-up. The aim of this review is to summarise current approaches to recognising genetic syndromes in children with CHD and to selecting the optimal method of genetic diagnosis. Clinical features suggestive of a syndromic origin of CHD are systematised, the most clinically significant syndromes are discussed, and the sequential use of karyotyping, chromosomal microarray analysis and exome sequencing is characterised. The proposed diagnostic algorithm is of practical value for paediatricians, cardiologists and clinical geneticists.

Ключові слова: вроджені вади серця, генетичні синдроми, хромосомний мікроматричний аналіз, екзомне секвенування, синдром Дауна, синдром делеції 22q11.2, генетичне консультування.

Keywords: congenital heart disease, genetic syndromes, chromosomal microarray analysis, exome sequencing, Down syndrome, 22q11.2 deletion syndrome, genetic counselling.

Вступ

Вроджені вади серця залишаються найпоширенішою групою вроджених аномалій розвитку та однією з провідних причин смертності немовлят [1]. Значна частина дітей із ВВС має додаткові позасерцеві аномалії або особливості розвитку, що свідчить про системний характер порушення морфогенезу. За сучасними даними, щонайменше у 20 % дітей із ВВС вдається встановити конкретний генетичний діагноз, а серед пацієнтів із поєднанням серцевої вади та екстракардіальних аномалій цей показник є ще вищим [2].

ВВС може бути ізольованим порушенням кардіогенезу, а може становити лише одну з ознак хромосомної аномалії, мікрodelеційного синдрому чи моногенного захворювання. Саме тому лікар, який вперше оглядає дитину з ВВС, повинен оцінювати не лише серце, а й фенотип дитини в цілому — риси обличчя, темпи росту та розвитку, стан інших органів і систем [3].

Своєчасне встановлення генетичної причини ВВС має значення не тільки для формулювання

остаточного діагнозу. Воно впливає на прогноз перебігу вади та супутніх станів, визначає обсяг необхідного мультидисциплінарного обстеження, дозволяє передбачити ризики хірургічного втручання та коригувати подальше диспансерне спостереження. Не менш важливим є генетичне консультування родини щодо ризику повторного народження дитини з подібною патологією [4].

Метою роботи було узагальнити сучасні підходи до розпізнавання генетичних синдромів у дітей із вродженими вадами серця та обґрунтувати вибір оптимального методу генетичної діагностики залежно від клінічної ситуації.

Основна частина. Підозра на генетичний синдром має виникати вже на етапі первинного клінічного огляду дитини з ВВС. До ознак, що потребують підвищеної уваги лікаря, належать множинні вроджені вади розвитку, поєднання серцевої патології з аномаліями інших органів (нирок, скелета, центральної нервової системи, органів зору та слуху), а також наявність дисморфічних рис обличчя [3, 5].

Насторожувати повинні також затримка фізичного або психомоторного розвитку, порушення темпів росту (як низькорослість, так і надмірний ріст), скелетні деформації, порушення слуху чи зору, які не пояснюються самою серцевою вадою [3]. Важливе значення має сімейний анамнез: повторні випадки ВВС або інших вроджених аномалій у родичів першого й другого ступеня споріднення, випадки мертвородження або ранньої дитячої смертності незрозумілого генезу [1].

Окрему групу становлять клінічні ситуації, за яких сама серцева вада є атиповою: незвичне поєднання кількох дефектів, тяжкість вади, що не відповідає очікуваній для ізольованої форми, або наявність рідкісних анатомічних варіантів (наприклад, окремих типів конотрункальних вад чи атріовентрикулярного септального дефекту в дитини без синдрому Дауна) [5].

Практичне значення має саме поєднання кардіального фенотипу з екстракардіальними ознаками: ізольована ВВС без додаткових аномалій розвитку значно рідше має синдромальну природу, тоді як наявність двох і більше позасерцевих ознак істотно підвищує ймовірність генетичного діагнозу і є прямим показанням до консультації лікаря-генетика [2].

Синдром Дауна (трисомія 21). ВВС виявляють приблизно у 40–50 % дітей із цим синдромом, найчастіше — атріовентрикулярний септальний дефект і дефект міжшлуночкової перегородки [6]. Основними позасерцевими ознаками є характерні риси обличчя, м'язова гіпотонія та затримка психомоторного розвитку. Поєднання типового фенотипу з атріовентрикулярним септальним дефектом у новонародженого є класичним показанням для термінового каріотипування [6].

Синдром делеції 22q11.2 (у тому числі синдром ДіДжорджі). Для синдрому характерні конотрункальні вади — тетрада Фалло, переривання дуги аорти, truncus arteriosus, дефект міжшлуночкової перегородки [7]. Позасерцевими ознаками є гіпокальціємія, імунodefіцит унаслідок гіпоплазії тимуса та аномалії піднебіння. Запідозрити цей синдром слід у будь-якої дитини з конотрункальною вадою серця, особливо за наявності гіпокальціємії, рецидивних інфекцій або розщелини піднебіння [8].

Синдром Нунан та інші RAS-опатії. ВВС наявні приблизно у 80 % пацієнтів, найтипівіші форми — стеноз клапана легеневої артерії та гіпертрофічна кардіоміопатія [9]. Серед позасерцевих ознак — низькорослість, характерні риси обличчя та деформації грудної клітки. Клінічна підозра на синдром Нунан виникає при поєднанні стенозу легеневої артерії або гіпертрофічної кардіоміопатії з низькорослістю та типовим фенотипом обличчя [10].

Синдром Тернера. Найхарактерніші серцево-судинні аномалії — двостулковий аортальний клапан та коарктація аорти [11]. Позасерцевими ознаками є низькорослість, лімфедема кистей і стоп у новонародженої дівчинки, шкірна складка на шії.

Виявлення коарктації аорти або двостулкового аортального клапана в дівчинки з низькорослістю є прямим показанням для каріотипування [11].

Синдром Вільямса. Типовою вадою є надклапанний стеноз аорти, рідше — периферичний стеноз легеневої артерії [12]. Характерні позасерцеві ознаки — своєрідні риси обличчя («личко ельфа»), гіперкальціємія в ранньому дитинстві та надмірна товариськість у поведінці. Поєднання надклапанного аортального стенозу з типовим фенотипом обличчя є підставою для цілеспрямованого молекулярно-генетичного дослідження ділянки 7q11.23 [12].

Синдром Кабукі. ВВС трапляються приблизно у половини пацієнтів, найчастіше — дефекти лівих відділів серця та septal defects [13]. Характерними позасерцевими ознаками є видовжені очні щілини з вивертом нижньої повіки, аномалії пальців та виражена затримка розвитку. Синдром слід запідозрити при поєднанні ВВС із затримкою розвитку і своєрідними рисами обличчя, коли інші, більш поширені синдроми виключено [13].

Сучасні методи генетичної діагностики. Вибір методу генетичного дослідження визначається насамперед клінічним фенотипом дитини та характером підозрюваної патології, а не є універсальним для всіх випадків ВВС [1].

Каріотипування залишається методом вибору за підозри на анеуплоїдію (синдром Дауна, синдром Тернера) або велику структурну хромосомну перебудову, оскільки дозволяє візуалізувати хромосоми повністю, включно зі збалансованими транслокаціями, які не виявляються іншими методами [1].

Хромосомний мікроматричний аналіз (ХМА, СМА) є першочерговим методом обстеження дітей із множинними вродженими вадами розвитку та затримкою розвитку, оскільки має істотно вищу роздільну здатність порівняно з каріотипуванням і дозволяє виявляти мікрodelеції та мікродуплікації, зокрема делецію 22q11.2. Діагностична результативність ХМА в популяції дітей із затримкою розвитку, аутизмом або множинними аномаліями становить приблизно 15–20 %, що суттєво перевищує можливість класичного каріотипування [14].

Таргетне молекулярно-генетичне тестування (секвенування одного гена або невеликої групи генів) є доцільним тоді, коли клінічна картина є високоспецифічною для конкретного моногенного синдрому, наприклад за характерного поєднання стенозу легеневої артерії, низькорослості й типового фенотипу, що дозволяє запідозрити синдром Нунан [9]. Панелі генів, що охоплюють десятки генів, асоційованих зі спорідненими фенотипами (наприклад, панель RAS-опатій), доцільні, коли клінічна картина є типовою для групи схожих синдромів, але без чіткої вказівки на конкретний ген [10].

Екзомне секвенування (WES) розглядають як тест другої або третьої лінії — за відсутності результату після ХМА та таргетного тестування, а також як тест першої лінії за поєднання ВВС із множинними вродженими аномаліями та вираженою затримкою розвитку, коли фенотип не відповідає

жодному відомому синдрому. Порівняно з панельним тестуванням, WES дозволяє одночасно аналізувати практично всі кодувальні ділянки геному, що підвищує ймовірність виявлення причини в клінічно неоднозначних випадках [15].

Кожен із перелічених методів має свої обмеження. Каріотипування не виявляє субмікроскопічних перебудов, ХМА не визначає збалансованих транслокацій та одnobатьківської дисомії, а секвенування може не охоплювати глибокі інтронні або регуляторні варіанти [14]. Окремою проблемою є отримання варіантів невизначеного клінічного значення (VUS), інтерпретація яких потребує залучення досвідченого лікаря-генетика та, за можливості, дослідження зразків обох батьків [15].

Практичний алгоритм генетичної діагностики. На першому етапі кардіолог або педіатр оцінює тип вади серця та наявність позасерцевих ознак, зазначених у першому розділі статті. Далі уточнюють сімейний анамнез — наявність подібних випадків у родичів, невиношування вагітності, кровноспоріднений шлюб батьків. Якщо фенотип дитини є високоспецифічним для конкретного синдрому (наприклад, типове обличчя і атріовентрикулярний септальний дефект), доцільно одразу спрямовувати дитину на відповідне цілеспрямоване дослідження — каріотипування або таргетний тест [6, 9]. За менш специфічної або поєднаної клінічної картини перевагу надають ХМА як тесту першої лінії, а за його неінформативності розглядають екзомне секвенування [14, 15].

Принципово важливо підкреслити, що негативний результат генетичного тестування не завжди виключає генетичну етіологію ВВС. Жоден окремий метод не здатний виявити весь спектр можливих генетичних порушень: результат залежить від роздільної здатності методу, повноти охоплення геному та наявних на сьогодні знань про причинно-наслідкові гени [15]. Тому в разі стійкої клінічної підозри на синдромальну природу ВВС за негативного результату первинного тестування дитину доцільно повторно консультувати в лікаря-генетика для розгляду додаткових методів дослідження або повторного аналізу вже отриманих даних через певний час [14].

Висновки. Генетична діагностика дітей із вродженими вадами серця повинна ґрунтуватися на комплексній оцінці кардіального та екстракардіального фенотипу, ретельному аналізі сімейного анамнезу та цілеспрямованому виборі методу генетичного тестування, а не на формальному застосуванні одного й того самого дослідження в усіх випадках. Поєднання ВВС із дисморфічними рисами, затримкою розвитку, аномаліями інших органів або обтяженим сімейним анамнезом є основною підставою для консультації лікаря-генетика та подальшого цілеспрямованого обстеження. Практичне значення раннього встановлення етіологічного діагнозу полягає у можливості точнішого прогнозування перебігу захворювання, плануванні обсягу супутнього обстеження та хірургічного лікування, а також у наданні родині обґрунтованого

генетичного консультування щодо ризику повторного народження дитини з подібною патологією. Подальше вдосконалення алгоритмів застосування хромосомного мікроматричного аналізу та секвенування нового покоління сприятиме підвищенню діагностичної результативності в дітей із вродженими вадами серця.

Список літератури:

1. Pierpont M. E., Brueckner M., Chung W. K. et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018. Vol. 138, № 21. P. e653–e711.
2. Edwards T. J., Zhang J., Opatowsky A. R., Brown D. W., Shikany A. R., Weaver K. N. Genetic investigation and diagnosis in adults with congenital heart disease with or without structural or neurodevelopmental comorbidity: a retrospective chart review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024. Vol. 11. Article 1496128.
3. Landstrom A. P., Kim J. J., Gelb B. D. et al. Genetic Testing for Heritable Cardiovascular Diseases in Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2021. Vol. 14, № 5. e000086.
4. Yasuhara J., Garg V. Genetics of congenital heart disease: a narrative review of recent advances and clinical implications. *Translational Pediatrics*. 2021. Vol. 10, № 9. P. 2366–2386.
5. D'Souza E. E., Findley T. O., Hu R. et al. Genomic testing and molecular diagnosis among infants with congenital heart disease in the neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology*. 2024.
6. Dimopoulos K., Constantine A., Clift P. et al. Cardiovascular Complications of Down Syndrome: Scoping Review and Expert Consensus. *Circulation*. 2023. Vol. 147, № 5. P. 425–441.
7. Sauter C., Hofbeck M., Franz P. et al. Congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Journal of Medical Genetics*. 2025.
8. McDonald-McGinn D. M., Sullivan K. E., Marino B. et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015. Vol. 1. Article 15071.
9. Sun L., Xie Y.-M., Wang S.-S., Zhang Z.-W. Cardiovascular Abnormalities and Gene Mutations in Children With Noonan Syndrome. *Frontiers in Genetics*. 2022. Vol. 13. Article 915129.
10. Roberts A. E., Allanson J. E., Tartaglia M., Gelb B. D. Noonan syndrome. *The Lancet*. 2013. Vol. 381, № 9863. P. 333–342.
11. Silberbach M., Roos-Hesselink J. W., Andersen N. H. et al. Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018. Vol. 11, № 10. e000048.
12. Collins R. T. 2nd. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Circulation*. 2013. Vol. 127, № 21. P. 2125–2134.
13. Yuan S. M. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Cardiology Journal*. 2013. Vol. 20, № 2. P. 121–124.

14. Waggoner D., Wain K. E., Dubuc A. M. et al. Yield of additional genetic testing after chromosomal microarray for diagnosis of neurodevelopmental disability and congenital anomalies: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2018. Vol. 20, № 10. P. 1105–1113.

15. Manickam K., McClain M. R., Demmer L. A. et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2021. Vol. 23, № 11. P. 2029–2037.

Андрийчук Денис Романович
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна
<https://doi.org/10.5281/zenodo.222001620>

СПАДКОВІ ПОРУШЕННЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ

Andriychuk Denys Romanovych
Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

HEREDITARY DISORDERS OF PHOSPHORUS-CALCIUM HOMEOSTASIS IN CHILDREN: MOLECULAR GENETIC MECHANISMS AND CLINICAL ASPECTS

Анотація.

Спадкові порушення фосфорно-кальцієвого гомеостазу у дітей є генетично гетерогенною групою захворювань, що виникають унаслідок дефектів регуляції обміну кальцію, фосфату та вітаміну D. У статті розглянуто молекулярні механізми їх розвитку, роль генів PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3, CASR, GNAS, VDR, CYP27B1, CYP24A1 та ALPL, а також особливості клінічної картини, лабораторної й молекулярно-генетичної діагностики. Висвітлено основні підходи до диференційної діагностики гіпофосфатемічних рахітів, порушень кальцієвого обміну та дефектів метаболізму вітаміну D. Підкреслено значення ранньої генетичної діагностики для вибору патогенетичного лікування, профілактики ускладнень і медико-генетичного консультування сім'ї.

Abstract.

Hereditary disorders of calcium-phosphorus homeostasis in children constitute a genetically heterogeneous group of diseases resulting from defects in the regulation of calcium, phosphate, and vitamin D metabolism. This article examines the molecular mechanisms underlying their development, the role of the PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3, CASR, GNAS, VDR, CYP27B1, CYP24A1, and ALPL genes, as well as the characteristics of the clinical presentation and laboratory and molecular-genetic diagnostics. The article highlights the main approaches to the differential diagnosis of hypophosphatemic rickets, calcium metabolism disorders, and vitamin D metabolism defects. It emphasizes the importance of early genetic diagnosis for selecting pathogenetic treatment, preventing complications, and providing medical-genetic counseling to families.

Ключові слова: фосфорно-кальцієвий гомеостаз, діти, спадкові захворювання, гіпофосфатемічний рахіт, PHEX, FGF23, CASR, вітамін D, молекулярно-генетична діагностика.

Keywords: phosphorus-calcium homeostasis, children, hereditary diseases, hypophosphatemic rickets, PHEX, FGF23, CASR, vitamin D, molecular genetic diagnosis.

Вступ. Кальцій і фосфор є ключовими мінералами для формування та мінералізації скелета, а також забезпечення нервово-м'язової передачі, клітинної сигналізації та енергетичного метаболізму. У дітей потреба в них постійно зростає відповідно до темпів росту, тому порушення мінерального гомеостазу швидко позначаються на стані кісткової тканини.

Гомеостаз кальцію і фосфору підтримується взаємодією кишечника, нирок і кісткової тканини за участю паратгормону (PTH), фактора росту фібробластів 23 (FGF23), корецептора Klotho та активних форм вітаміну D. Порушення функції компонентів цієї регуляторної системи, зокрема рецептора CaSR або ниркових фосфатних транспортерів NaPi-IIa/NaPi-IIc, можуть спричиняти спадкові розлади мінерального обміну [1].

Клінічні прояви таких захворювань у дітей нерідко нагадують дефіцит вітаміну D, що ускладнює своєчасну діагностику. Відсутність

відповіді на стандартну терапію має бути підставою для поглибленого обстеження з оцінкою фосфатного обміну, рівня FGF23 та, за показаннями, молекулярно-генетичного тестування. Встановлення генетичної причини має практичне значення, оскільки визначає лікувальну тактику та забезпечує можливість генетичного консультування родини [2].

Метою статті є систематизація сучасних даних щодо молекулярно-генетичних механізмів спадкових порушень фосфорно-кальцієвого гомеостазу у дітей, їхнього клініко-лабораторного фенотипу та підходів до діагностики.

Основна частина. Генетичні механізми спадкових порушень. Спадкові дефекти фосфорно-кальцієвого гомеостазу умовно поділяють на дві великі групи: захворювання, пов'язані з порушенням регуляції FGF23 і ниркового транспорту фосфату, та захворювання, пов'язані з порушенням синтезу, секреції або дії PTH і вітаміну D [2]. У кожному випадку логіка

однакова: мутація змінює структуру або функцію конкретного білка, це порушує певну ланку сигнального шляху, внаслідок чого змінюється баланс кальцію та/або фосфату, що своєю чергою формує характерний лабораторний і клінічний фенотип.

Ген PHEX, розташований на X-хромосомі, кодує ендопептидазоподібний білок, що експресується переважно в остеобластах і остеocyтах. Інактивуючі мутації PHEX не призводять до прямого протеолізу FGF23, як вважалося раніше, а опосередковано порушують регуляцію його синтезу в остеocyтах, що супроводжується стійким підвищенням циркулюючого FGF23 [1,3]. Це найпоширеніша генетична причина фосфат-втрачаючого рахіту в дітей, успадковується за X-зчепленим домінантним типом, а близько 20% випадків виникають *de novo* [1].

Ген FGF23 сам може бути мішенню активуючих мутацій — заміни аргініну в положеннях 176 або 179 порушують сайт протеолітичного розщеплення білка (мотив RXXR), унаслідок чого FGF23 стає стійким до інактивації протеазами та накопичується в крові [4]. Це лежить в основі автосомно-домінантного гіпофосфатемічного рахіту.

Ген DMP1 кодує позаклітинний матриксний білок остеocyтів, який у нормі пригнічує експресію FGF23 та бере участь у мінералізації матриксу. Втрата функції DMP1 знімає це гальмування, FGF23 підвищується вторинно, і формується автосомно-рецесивна форма гіпофосфатемічного рахіту, клінічно й біохімічно подібна до XLH, але з іншим типом успадкування [5,6].

SLC34A3 та SLC34A1 кодують ниркові натрій-фосфатні котранспортери NaPi-Іс та NaPi-ІІа відповідно. На відміну від попередніх трьох генів, дефекти цих транспортерів спричиняють первинну ниркову втрату фосфату без підвищення FGF23; компенсаторно активується синтез 1,25(OH)₂D, що зумовлює гіперкальціурію — ознаку, яка чітко відрізняє ці форми від PHEX/FGF23/DMP1-опосередкованих рахітів [7,8].

Ген CASR кодує кальційчутливий рецептор паратиреоцитів і ниркового епітелію. Інактивуючі мутації одного алеля зміщують "точку рівноваги" рецептора вправо, тобто для пригнічення секреції РТН потрібен вищий за нормальний рівень кальцію — так формується сімейна гіпокальціурічна гіперкальціємія; біалельна інактивація спричиняє тяжчий неонатальний важкий гіперпаратиреоз. Натомість активуючі мутації CASR зміщують точку рівноваги вліво, і паратиреоцит "розпізнає" нормальний кальцій як надлишковий, пригнічуючи секрецію РТН навіть за наявності гіпокальціємії — так виникає автосомно-домінантна гіпокальціємія [9,10,20].

Локус GNAS кодує альфа-субодиницю стимулюючого G-білка (Gsa), необхідну для передачі сигналу від рецептора РТН до аденілатциклази в нирковому каналці та кістці. Через тканинспецифічний геномний імпринтинг

мутація, успадкована від матері, спричиняє резистентність тканин-мішеней до РТН — псевдогіпаратиреоз типу Іа з фенотипом спадкової остеодистрофії Олбрайта (низький зріст, ожиріння, брахідактилія, підшкірні осифікати), тоді як та сама мутація, успадкована від батька, дає лише скелетний фенотип без гормональної резистентності — псевдопсевдогіпаратиреоз [11].

Ген VDR кодує ядерний рецептор вітаміну D, необхідний для реалізації дії 1,25(OH)₂D у кишечнику, кістці та нирці. Втрата функції VDR призводить до спадкової резистентності до вітаміну D — попри високий, іноді дуже високий рівень 1,25(OH)₂D, тканини-мішені не відповідають на нього, розвивається важка гіпокальціємія, вторинний гіперпаратиреоз і рахіт, нерідко в поєднанні з алопецією, що пов'язана з роллю VDR у циклі волоссяного фолікула [13].

Гени CYP27B1 та CYP24A1 кодують ферменти протилежної дії у метаболізмі вітаміну D. CYP27B1 (1α-гідроксилаза) перетворює 25(OH)D на активний 1,25(OH)₂D у нирці; втрата його функції унеможливує утворення активного гормону, і, попри нормальний або підвищений рівень 25(OH)D, розвивається дефіцит 1,25(OH)₂D із важкою гіпокальціємією та рахітом — вітамін D-залежний рахіт ІА типу [12]. CYP24A1, навпаки, каталізує катаболізм 1,25(OH)₂D; втрата його активності призводить до накопичення активного метаболіту, гіперкальціємії, гіперкальціурії та нефрокальцинозу, що клінічно проявляється як ідіопатична інфантильна гіперкальціємія [14].

Ген ALPL кодує тканиннеспецифічну лужну фосфатазу (TNSALP), яка гідролізує позаклітинний неорганічний пірофосфат — потужний інгібітор мінералізації. Втрата функції TNSALP призводить до накопичення пірофосфату, порушення мінералізації кістки та зубів і патогномонічно низької активності лужної фосфатази в сироватці — гіпофосфатазія [15].

Ген AIRE формально не бере участі безпосередньо в кальцій-фосфатному обміні, однак його інактивація зумовлює втрату центральної імунної толерантності в тимусі, що призводить до аутоімунної деструкції парашитоподібних залоз у межах аутоімунного полігландулярного синдрому І типу (APECED); клінічним наслідком є набутий, але генетично детермінований гіпаратиреоз з відповідною гіпокальціємією [16].

Спадкові гіпофосфатемічні рахіти. X-зчеплений гіпофосфатемічний рахіт (XLH) — найчастіша спадкова форма рахіту, зумовлена мутаціями PHEX. Порушення регуляції FGF23 спричиняє ниркову втрату фосфату та зниження синтезу 1,25(OH)₂D, що порушує мінералізацію кісток. Типові прояви — деформації нижніх кінцівок, затримка росту та стоматологічні абсцеси [3].

Автосомно-домінантний гіпофосфатемічний рахіт (ADHR) спричинений стабілізуючими мутаціями FGF23. Характерними є варіабельний вік маніфестації та неповна

пенетрантність: захворювання може проявлятися в дитинстві, підлітковому або дорослому віці, а частина носіїв залишається безсимптомною [4].

Автосомно-рецесивний гіпофосфатемічний рахіт (ARHR) пов'язаний переважно з мутаціями **DMP1**, рідше — **ENPP1**. За клінічними та біохімічними ознаками нагадує XLH, оскільки також опосередковується надлишком FGF23; остаточна диференціація потребує молекулярно-генетичного дослідження [2,5,6].

Спадковий гіпофосфатемічний рахіт із гіперкальціурією (NHRH) зумовлений біалельними мутаціями **SLC34A3**, що порушують функцію ниркового транспортера NaPi-IIc . Внаслідок втрати фосфату підвищується синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, посилюється всмоктування кальцію та виникає гіперкальціурія, іноді з нефрокальцинозом або нефролітіазом. Поєднання низького/нормального FGF23 із підвищеним $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ є важливою ознакою NHRH [7,8].

Клінічні прояви у дітей. Клінічні прояви спадкових порушень фосфорно-кальцієвого обміну залежать від характеру генетичного дефекту та віку дитини. Хронічна гіпофосфатемія спричиняє порушення мінералізації кісток, що проявляється рахітичними змінами, деформаціями нижніх кінцівок, затримкою росту та м'язовою слабкістю. Для фосфат-втрачаючих рахітів також характерні стоматологічні абсцеси через порушення мінералізації дентину [1,2].

При гіпокальціємічних станах переважають прояви нервово-м'язової гіперзбудливості — судоми, тетанія, ларингоспазм, парестезії; при тривалому перебігу можливі кісткові деформації та біль [11-13]. NHRH і дефекти **CYP24A1** можуть супроводжуватися гіперкальціурією, нефрокальцинозом та нефролітіазом, іноді без виражених клінічних симптомів [7,8,14]. Специфічні прояви також залежать від генетичного дефекту: алопеція характерна для мутацій **VDR**, а брахідактилія та підшкірні осифікати — для псевдогіпопаратиреозу типу Ia [11,13].

Лабораторна та молекулярно-генетична діагностика. Первинне обстеження включає визначення кальцію, фосфору, лужної фосфатази, креатиніну, магнію, РТН, $25(\text{OH})\text{D}$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Поєднання гіпофосфатемії з нормальним кальцієм і РТН характерне для FGF23-опосередкованих рахітів, тоді як гіпокальціємія з підвищеним РТН може свідчити про порушення дії РТН або метаболізму вітаміну D.

Важливим діагностичним показником є TmP/GFR : його зниження на тлі гіпофосфатемії підтверджує ниркову втрату фосфату [2]. Визначення FGF23 допомагає розмежувати FGF23-опосередковані форми та NHRH, а оцінка кальціурії — виявити характерні для NHRH і дефектів **CYP24A1** порушення [1,7,8,14]. Молекулярно-генетичне дослідження дозволяє підтвердити діагноз, визначити тактику патогенетичного лікування та провести обстеження родичів [2,7,8].

Висновки. Вроджений гіпотиреоз є однією з небагатьох причин тяжкої розумової відсталості, якій можна повністю запобігти за умов своєчасної діагностики й лікування. Гетерогенна етіологія значною мірою визначає тяжкість дефіциту гормонів і тактику подальшого спостереження. Через бідність клінічної картини в неонатальному періоді лабораторний скринінг, а не клінічний огляд, залишається основним методом ранньої діагностики; підтвердження діагнозу потребує паралельної оцінки ТТГ і вільного T_4 для запобігання пропуску центральної форми. Замісну терапію левотироксином слід розпочинати негайно, оскільки навіть коротка затримка може негативно вплинути на нейрокогнітивний розвиток дитини. Довгостроковий прогноз визначається не лише медичними чинниками, а й прихильністю родини до тривалого лікування.

Список використаної літератури:

1. HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nature Genetics*. 1995;10:130–136.
DOI: 10.1038/ng1095-130.
2. Marik B, Bagga A, Sinha A, et al. Genetic and clinical profile of patients with hypophosphatemic rickets. *European Journal of Medical Genetics*. 2022;65(8):104540.
DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104540.
3. Saraff V, Nadar R, Högl W. New Developments in the Treatment of X-Linked Hypophosphataemia: Implications for Clinical Management. *Pediatric Drugs*. 2020;22:113–121. DOI: 10.1007/s40272-020-00381-8.
4. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney International*. 2001;60(6):2079–2086.
DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00064.x.
5. Farrow EG, Davis SI, Ward LM, et al. Molecular Analysis of DMP1 Mutants Causing Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets. *Bone*. 2009;44(2):287–294.
DOI: 10.1016/j.bone.2008.10.040.
6. GMartin A, David V, Li H, et al. Overexpression of the DMP1 C-Terminal Fragment Stimulates FGF23 and Exacerbates the Hypophosphatemic Rickets Phenotype in Hyp Mice. *Molecular Endocrinology*. 2012;26(11):1883–1895.
DOI: 10.1210/me.2012-1062.
7. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, et al. Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria Is Caused by Mutations in the Sodium-Phosphate Cotransporter Gene **SLC34A3**. *American Journal of Human Genetics*. 2006;78(2):193–201.
DOI: 10.1086/499410.
8. STencza AL, et al. Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria due to Mutation in **SLC34A3/Type IIc Sodium-Phosphate Cotransporter**: Presentation as Hypercalciuria and Nephrolithiasis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(11):4433–4438.
DOI: 10.1210/jc.2009-1535.

9. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2011;18(6):359–370. DOI: 10.1097/MED.0b013e32834c3c7c.
10. Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker RV. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15:33–51. DOI: 10.1038/s41574-018-0115-0.
11. Ohata Y, Kakimoto H, Seki Y, et al. Pathogenic variants of the GNAS gene introduce an abnormal amino acid sequence in the $\beta 6$ strand/ $\alpha 5$ helix of $Gs\alpha$, causing pseudohypoparathyroidism type 1A and pseudopseudohypoparathyroidism in two unrelated Japanese families. *Bone Reports*. 2022;17:101637. DOI: 10.1016/j.bonr.2022.101637.
12. Levine MA. Diagnosis and Management of Vitamin D Dependent Rickets. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:315. DOI: 10.3389/fped.2020.00315.
13. Bin Rubaian NF, Al-Awam BS, Aljohani SM, Almuheidib SR. Alopecia with Vitamin D-Dependent Rickets Type 2 A: A Case Report. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2024;17:13–16. DOI: 10.2147/CCID.S438505.
14. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:410–421. DOI: 10.1056/NEJMoa1103864.
15. Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcified Tissue International*. 2016;98:398–416. DOI: 10.1007/s00223-015-0079-1.
16. Besnard M, Padonou F, Provin N, Giraud M, Guillonneau C. AIRE deficiency, from preclinical models to human APECED disease. *Disease Models & Mechanisms*. 2021;14(2):dmm046359. DOI: 10.1242/dmm.046359.

Андрійчук Денис Романович
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна
<https://doi.org/10.5281/zenodo.222001731>

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГІЯ ПРИ ВРОДЖЕНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ У ДІТЕЙ

Andriychuk Denys Romanovych
Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT STRATEGIES FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN CHILDREN

Анотація.

Вроджений гіпотиреоз (ВГ) є поширеною ендокринною патологією дитячого віку та важливою причиною потенційно попереджуваних порушень нейрокогнітивного розвитку. Метою роботи є узагальнення сучасних даних щодо патогенезу, етіології, діагностики та лікування ВГ у дітей. Проаналізовано сучасні підходи до неонатального скринінгу, лабораторної й етіологічної діагностики, замісної терапії та моніторингу. Показано, що ранній скринінг із визначенням тиреотропного гормону та вільного тироксину забезпечує своєчасне виявлення захворювання й диференціацію його форм. Візуалізаційні та генетичні дослідження уточнюють етіологію, але не повинні затримувати початок лікування. Основою терапії є раннє призначення левотироксину в дозі 10–15 мкг/кг на добу з подальшим лабораторним контролем. Своєчасна діагностика, адекватна замісна терапія та регулярний моніторинг забезпечують сприятливий неврологічний і когнітивний прогноз у більшості дітей.

Abstract.

Congenital hypothyroidism (CH) is a common endocrine disorder in childhood and an important cause of potentially preventable neurocognitive impairment. The aim of this study is to summarize current evidence on the pathogenesis, etiology, diagnosis, and treatment of CH in children. Current approaches to newborn screening, laboratory and etiological diagnosis, hormone replacement therapy, and patient monitoring are reviewed. Early screening based on thyroid-stimulating hormone and free thyroxine measurements enables timely diagnosis and differentiation of CH forms. Imaging and genetic testing contribute to etiological clarification but should not delay treatment initiation. The cornerstone of therapy is early levothyroxine administration at a dose of 10–15 µg/kg/day followed by regular laboratory monitoring. Timely diagnosis, adequate hormone replacement, and continuous follow-up provide a favorable neurological and cognitive prognosis for most children with CH.

Ключові слова: вроджений гіпотиреоз; неонатальний скринінг; тиреотропний гормон; вільний тироксин; левотироксин; недоношені діти.

Keywords: congenital hypothyroidism; neonatal screening; thyroid-stimulating hormone; free thyroxine; levothyroxine; premature infants.

Вступ. Вроджений гіпотиреоз посідає особливе місце серед ендокринної патології дитячого віку, оскільки є однією з небагатьох причин тяжкої розумової відсталості, якій можна повністю запобігти за умови вчасного втручання [1]. Тиреоїдні гормони необхідні для нормального росту, дозрівання скелета та, що найважливіше, для формування центральної нервової системи дитини, причому найбільш чутливим до їхнього дефіциту є саме перинатальний період і перші роки життя, коли відбуваються найінтенсивніші процеси нейрональної міграції, синаптогенезу та мієлінізації [2, 3]. Якщо дефіцит тиреоїдних гормонів залишається нерозпізнаним протягом перших тижнів життя, наслідки для інтелектуального розвитку дитини можуть бути незворотними, тоді як своєчасно розпочате лікування здатне забезпечити практично нормальний розвиток [4].

Вроджений гіпотиреоз у більшості новонароджених не має специфічних клінічних проявів у перші дні життя, що зумовлює недостатню ефективність діагностики лише за клінічними ознаками. Тому ключову роль у ранньому виявленні відіграє неонатальний скринінг, який суттєво покращує прогноз захворювання [1–4]. Сучасне ведення передбачає лабораторне підтвердження діагнозу, диференціацію первинної та центральної форм, етіологічне обстеження без затримки терапії, своєчасне призначення левотироксину та регулярний лабораторний моніторинг [1, 2].

Метою цієї статті є узагальнення сучасних наукових даних і клінічних рекомендацій щодо патогенезу, діагностики та терапевтичної стратегії при вродженому гіпотиреозі у дітей, а також формування цілісного уявлення про послідовний алгоритм ведення таких пацієнтів від позитивного

результату неонатального скринінгу до довготривалого спостереження, що дозволяє забезпечити оптимальний фізичний і нейрокогнітивний розвиток дитини.

Основна частина. Вроджений гіпотиреоз є гетерогенним за етіологією станом, об'єднаним спільною кінцевою ланкою — недостатньою продукцією або дією тиреоїдних гормонів, що виявляється вже в перинатальному періоді/ Найпоширенішою причиною первинного вродженого гіпотиреозу є дисгенезія щитоподібної залози, яка охоплює агенезію (повну відсутність залози), гіпоплазію (недорозвинену залозу зменшеного розміру) та ектопію, коли залоза формується поза типовим переднім відділом шиї внаслідок порушення міграції ембріональних тиреоїдних клітин під час внутрішньоутробного розвитку [2]. У переважній більшості дітей з дисгенезією конкретна причина порушення органогенезу залишається спорадичною та невстановленою, хоча в частини пацієнтів вдається виявити мутації генів транскрипційних факторів, які відповідають за розвиток і диференціювання тиреоїдної тканини [6].

Другою за частотою причиною первинного вродженого гіпотиреозу є дисгормоногенез — група спадкових порушень синтезу тиреоїдних гормонів за умови анатомічно нормально розташованої, а іноді навіть збільшеної залози. Дисгормоногенез виникає внаслідок дефектів окремих етапів біосинтезу гормонів: транспорту йодиду в тиреоцит, його органіфікації, синтезу та йодування тироглобуліну або процесів дейодування, і найчастіше успадковується за автосомно-рецесивним типом [5, 7]. На відміну від дисгенезії, дисгормоногенез значно частіше має родинний характер, що робить генетичне консультування родини особливо доцільним у таких випадках.

Окрему, значно рідшу групу становить центральний (вторинний або третинний) вроджений гіпотиреоз, зумовлений недостатньою секрецією тиреотропного гормону внаслідок патології гіпофіза або гіпоталамуса. Центральна форма часто поєднується з дефіцитом інших тропних гормонів гіпофіза і потребує принципово іншого підходу до лабораторної діагностики, оскільки рівень тиреотропного гормону в цьому випадку може залишатися нормальним або навіть незначно підвищеним, попри справжній дефіцит тиреоїдних гормонів [1, 2].

Важливо окремо розглядати транзиторний вроджений гіпотиреоз — стан, коли підвищення тиреотропного гормону та/або зниження вільного тироксину виявляються при народженні, однак функція щитоподібної залози з часом нормалізується самостійно, і дитина не потребує довгочасної замісної терапії. Транзиторні форми можуть бути пов'язані з материнськими блокуючими антитілами до рецептора тиреотропного гормону, впливом надлишку або дефіциту йоду, застосуванням тиреостатиків матір'ю під час вагітності, а також незрілістю гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі у недоношених дітей. Клінічно і лабораторно на момент встановлення діагнозу транзиторний та

постійний вроджений гіпотиреоз часто неможливо достовірно розрізнити, тому лікування призначається однаково невідкладно в обох випадках, а остаточне з'ясування природи захворювання відбувається пізніше, під час планової переоцінки функції щитоподібної залози [2].

Клінічні прояви та неонатальний скринінг. Завдяки скринінговим програмам класична розгорнута клінічна картина ВГ сьогодні трапляється рідко; у більшості новонароджених симптоматика в перші дні життя відсутня або неспецифічна (затяжна жовтяниця, млявість, закрепи, пупкова грижа, м'язова гіпотонія) [2]. Жоден із цих симптомів не є достатньо чутливим чи специфічним, а їх відсутність не виключає ВГ, тому лабораторний скринінг, а не клінічний огляд, залишається основним інструментом ранньої діагностики [1, 2].

Скринінг ґрунтується на визначенні ТТГ та/або тироксину в сухій краплі крові з терміновим підтверджувальним венозним дослідженням у разі патологічного результату [1, 2, 9]. Стратегія на основі ТТГ чутливіша для первинного ВГ, тоді як визначення Т4 додатково виявляє центральні форми [1, 2]. Оптимальним є забір зразка через 48–72 год після народження, що дозволяє уникнути хибнопозитивних результатів фізіологічного неонатального підйому ТТГ [2, 9]. Недоношені діти, новонароджені з дуже низькою масою тіла, монохоріальні близнюки та тяжкохворі пацієнти відділень інтенсивної терапії мають підвищений ризик хибнонегативного або відстроченого результату скринінгу внаслідок незрілості гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, тому потребують повторного тестування у віці кількох тижнів навіть за нормального початкового результату [2, 9, 11–15].

Підтвердження діагнозу та етіологічна діагностика. Підтвердження діагнозу базується на паралельному визначенні ТТГ і вільного Т4 у венозній крові, що дозволяє оцінити тяжкість гіпотиреозу та розмежувати первинну й центральну форми [1, 2]. Орієнтація виключно на ТТГ здатна призвести до пропуску центрального гіпотиреозу; за підозри на цю форму, особливо за ознак гіпопітуїтаризму, показане розширене обстеження функції гіпофіза, зокрема визначення кортизолу через ризик супутньої надниркової недостатності [1, 2].

Ультразвукове дослідження та сцинтиграфія щитоподібної залози («подвійна візуалізація») забезпечують найвищу точність етіологічної діагностики, дозволяючи розрізнити агенезію, ектопію та ектопічно розташовану залозу [1, 2]. Рівень сироваткового тироглобуліну є додатковим маркером диференціації агенезії від дефектів рецептора ТТГ чи транспорту йодиду [1, 2]. Молекулярно-генетичне дослідження (гени TSHR, PAX8, NKX2-1, FOXE1, TPO, DUOX2, TG, SLC5A5) показане за сімейного анамнезу, зоба при народженні або поєднаних вад розвитку [4–6, 16]. Жоден із методів етіологічної діагностики не повинен відтерміновувати початок замісної терапії [1, 2].

Терапевтична стратегія. Основою лікування є левотироксин у стартовій дозі 10–15 мкг/кг/добу,

яку призначають негайно після забору крові на підтверджувальне дослідження, не очікуючи результатів етіологічного обстеження [1, 2, 9, 10]. Дозу в межах діапазону коригують відповідно до тяжкості дефіциту гормонів; систематичні огляди не виявляють однозначної переваги вищих доз щодо кінцевого коефіцієнта інтелекту, натомість вказують на можливий зв'язок надмірного дозування з поведінковими проблемами, що обґрунтовує індивідуалізований підхід [17–19]. Ключовим предиктором результату є не точна доза, а максимально ранній початок лікування: терапія в межах перших двох тижнів життя дозволяє досягти практично нормального розвитку в більшості дітей [1, 2, 22]. Препарат приймають щоденно натщесерце за 30–60 хв до годування, уникаючи одночасного застосування із соєвими сумішами та препаратами кальцію чи заліза, що знижують всмоктування [2, 9].

Лабораторний контроль ТТГ і вільного Т4 проводять через 1–2 тиж після початку терапії або зміни дози, повторно приблизно через місяць, надалі — кожні 1–3 міс протягом першого року життя з поступовим збільшенням інтервалів [2, 9]. Метою є підтримання вільного Т4 у верхній половині вікового референтного діапазону та нормалізація ТТГ; як недостатнє лікування, так і хронічне передозування асоціюються з несприятливими неврологічними та поведінковими наслідками [2, 9, 19]. Потреба в дозі на кілограм маси тіла з віком знижується; у дітей із підозрою на транзиторну форму доцільна контрольована спроба відміни терапії, як правило не раніше трирічного віку, з повторним лабораторним контролем [2, 7, 20].

Диференційна діагностика та ведення недоношених дітей. Підвищення ТТГ у неонатальному періоді не завжди свідчить про постійний ВГ: транзиторна гіпертиреотропіємія, вплив материнських блокуючих антитіл, порушення йодного забезпечення та синдром нетиреоїдного захворювання за тяжкої соматичної патології можуть спричинити подібну лабораторну картину, що потребує диференціації [2, 15]. Гіпотироксинемія недоношених — фізіологічно знижений Т4 за нормального ТТГ — є окремим станом, доцільність терапії якого залишається дискусійною через відсутність однозначних даних щодо користі рутинного призначення левотироксину [21].

Недоношені діти становлять групу підвищеного ризику як щодо самого ВГ, так і щодо хибнонегативного скринінгу через незрілість гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі та вплив супутньої патології; феномен відстроченого підвищення ТТГ обґрунтовує повторне тестування цієї категорії у віці 2–4 тиж навіть за нормального первинного результату. Інтерпретація показників у недоношених дітей потребує вікових референтних діапазонів замість універсального порогового значення [11–15].

Прогноз, прихильність до лікування та алгоритм ведення. Впровадження скринінгу та

раннього лікування кардинально покращило прогноз: більшість дітей досягають показників інтелектуального розвитку, близьких до популяційної норми, хоча частина зберігає легкі субклінічні відхилення пам'яті, уваги чи зорово-моторної координації [2, 22]. Ключовими предикторами результату є тяжкість гіпотиреозу на момент діагностики, вік початку лікування, адекватність дози, якість подальшого моніторингу та соціально-економічні чинники родини [22]. Частина дітей, особливо недоношених, з часом припиняє прийом левотироксину через недооцінку тяжкості захворювання батьками, труднощі з прийомом препарату та психологічне неприйняття тривалого лікування здорової на вигляд дитини, що обґрунтовує структуроване навчання родини одразу після встановлення діагнозу [2, 9].

Ведення дитини з підозрою на ВГ доцільно розглядати як послідовність етапів: термінове підтвердження діагнозу; розмежування первинної та центральної форми; негайний початок терапії левотироксином без очікування результатів етіологічного обстеження; паралельне етіологічне обстеження; регулярний лабораторний контроль і корекція дози; оцінка фізичного та психомоторного розвитку на кожному візиті; довготривале спостереження з контрольованою спробою відміни терапії за підозри на транзиторну форму [2].

Висновки. Вроджений гіпотиреоз є однією з небагатьох причин тяжкої розумової відсталості, якій можна повністю запобігти за умови своєчасної діагностики й лікування. Гетерогенна етіологія значною мірою визначає тяжкість дефіциту гормонів і тактику подальшого спостереження. Через бідність клінічної картини в неонатальному періоді лабораторний скринінг, а не клінічний огляд, залишається основним методом ранньої діагностики; підтвердження діагнозу потребує паралельної оцінки ТТГ і вільного Т4 для запобігання пропуску центральної форми. Замісну терапію левотироксином слід розпочинати негайно, оскільки навіть коротка затримка може негативно вплинути на нейрокогнітивний розвиток дитини. Довгостроковий прогноз визначається не лише медичними чинниками, а й прихильністю родини до тривалого лікування.

Список використаної літератури:

1. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363–384. doi:10.1210/jc.2013-1891.
2. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update — An ENDO-European Reference Network Initiative. *Thyroid.* 2021;31(3):387–419. doi:10.1089/thy.2020.0333.
3. Kester MH, Martinez de Mena R, Obregon MJ, et al. Iodothyronine levels in the human developing

brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3117–3128.

4. Kollati Y, Akella RRD, Naushad SM, Patel RK, Reddy GB, Dirisala VR. Molecular insights into the role of genetic determinants of congenital hypothyroidism. *Genomics Inform.* 2021;19(3):e29. doi:10.5808/gi.21034.

5. Macchia PE, Lapi P, Krude H, et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet.* 1998;19(1):83–86.

6. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(4):421–428. doi:10.1097/MOP.0b013e32834726a4.

7. Almagor T, Almashanu S, Elias-Assad G, et al. The natural course of newborns with transient congenital hypothyroidism. *Endocr Connect.* 2024. doi:10.1530/EC-24-0316.

8. Srinivasan R, Harigopal S, Turner S, Cheetham T. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2012;101(4):e179–e182.

9. Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, et al. Congenital Hypothyroidism: Screening and Management. *Pediatrics.* 2023;151(1):e2022060419. doi:10.1542/peds.2022-060419.

10. American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology and Committee on Genetics; Rose SR, Brown RS, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290–2303. doi:10.1542/peds.2006-0915.

11. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Thyroid-stimulating hormone reference ranges for preterm infants. *Pediatrics.* 2019;144(3):e20190290.

12. Cavarzere P, Camilot M, Popa FI, et al. Congenital hypothyroidism with delayed TSH elevation in low-birth-weight infants: incidence, diagnosis and management. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5):395–402.

13. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence

and growth and developmental outcomes. *J Pediatr.* 2011;158(4):538–542.

14. Tuli G, Munarin J, Topalli K, Pavanello E, de Sanctis L. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism in Preterm Infants: Is a Targeted Strategy Required? *Thyroid.* 2023. doi:10.1089/thy.2022.0495.

15. Zdraveska N, Kocova M. Thyroid function and dysfunction in preterm infants — challenges in evaluation, diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(4):556–570.

16. Congenital hypothyroidism [Internet]. MedlinePlus Genetics. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/congenital-hypothyroidism/>

17. Esposito A, Vigone MC, Polizzi M, et al. Effect of initial levothyroxine dose on neurodevelopmental and growth outcomes in children with congenital hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:923448. doi:10.3389/fendo.2022.923448.

18. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD006972. doi:10.1002/14651858.CD006972.pub2.

19. Lipska E, Lecka-Ambroziak A, Witkowski D, Szamotulska K, Mierzejewska E, Oltarzewski M. Primary Congenital Hypothyroidism in Children Below 3 Years Old — Etiology and Treatment With Overtreatment and Undertreatment Risks. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:895507. doi:10.3389/fendo.2022.895507.

20. Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, et al. Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening. *J Pediatr.* 2013;162(1):177–182.

21. Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr.* 2001;139(2):182–188.

22. Trumpff C, De Schepper J, Vanderfaeillie J, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentration and psychomotor development at preschool age. *Arch Dis Child.* 2016;101(12):1100–1106. doi:10.1136/archdischild-2015-310006.

Андрійчук Денис Романович
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна
<https://doi.org/10.5281/zenodo.222001832>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОГЕННИХ ФОРМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ДІТЕЙ ТА ЇЇ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ТАКТИКИ

Andriychuk Denys Romanovych
Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

MOLECULAR-GENETIC CHARACTERIZATION OF MONOGENIC FORMS OF DIABETES MELLITUS IN CHILDREN AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT STRATEGIES

Анотація.

Моногенний цукровий діабет є генетично гетерогенною групою захворювань, зумовлених патогенними варіантами одного гена, клінічні прояви яких можуть імітувати ЦД 1 або 2 типу. Метою роботи є узагальнення сучасних підходів до класифікації, діагностики та персоналізованого ведення моногенних форм діабету в дітей. Розглянуто основні форми MODY, неонатальний і синдромальний діабет, їх молекулярні механізми та клінічні особливості. Визначено ключові ознаки, що підвищують імовірність моногенної етіології, та охарактеризовано роль молекулярно-генетичного тестування. Показано, що генетична верифікація може безпосередньо визначати терапевтичну тактику, прогноз захворювання та необхідність обстеження родичів. Персоналізований підхід, заснований на інтеграції клінічних, лабораторних і генетичних даних, забезпечує точнішу етіологічну класифікацію та оптимізацію лікування дітей із моногенним діабетом.

Abstract.

Monogenic diabetes mellitus is a genetically heterogeneous group of diseases caused by pathogenic variants of a single gene, the clinical manifestations of which may mimic type 1 or type 2 diabetes. The aim of this study is to summarize current approaches to the classification, diagnosis, and personalized management of monogenic forms of diabetes in children. The main forms of MODY, neonatal diabetes, and syndromic diabetes, along with their molecular mechanisms and clinical features, are discussed. Key signs that increase the likelihood of a monogenic etiology are identified, and the role of molecular genetic testing is characterized. It is shown that genetic verification can directly determine therapeutic strategies, disease prognosis, and the need for screening of relatives. A personalized approach, based on the integration of clinical, laboratory, and genetic data, ensures a more accurate etiological classification and optimization of treatment for children with monogenic diabetes.

Ключові слова: моногенний цукровий діабет, MODY, неонатальний цукровий діабет, молекулярно-генетична діагностика, персоналізована терапія

Keywords: monogenic diabetes mellitus, MODY, neonatal diabetes mellitus, molecular genetic diagnosis, personalized therapy

Вступ

Цукровий діабет у дітей представлений не лише автоімунною формою 1 типу (ЦД1) та діабетом 2 типу (ЦД2), а й гетерогенною групою моногенних форм, зумовлених патогенними варіантами одного гена. Генетичні дефекти можуть порушувати розвиток підшлункової залози, функцію β -клітин, глюкозне сенсорювання та внутрішньоклітинну сигналізацію, спричиняючи хронічну гіперглікемію [1].

Моногенний діабет часто залишається недиагностованим через клінічне перекриття з ЦД1 і ЦД2. На його користь можуть свідчити ранній або нетиповий вік дебюту, сімейне накопичення випадків, відсутність автоантитіл, збережена секреція ін-

суліну, відсутність схильності до кетозу та поєднання гіперглікемії з позапанкреатичними проявами [1].

Генетична верифікація має принципове клінічне значення, оскільки дає змогу персоналізувати терапію, у частині випадків уникнути інсулінотерапії, прогнозувати супутні прояви та проводити цілеспрямоване обстеження родичів. Метою цієї статті є систематизація сучасних уявлень про молекулярно-генетичні механізми найбільш клінічно значущих форм моногенного діабету в дітей та аналіз того, як результати генетичної діагностики трансформуються в конкретні терапевтичні рішення.

Основна частина. Сучасна класифікація моногенних форм цукрового діабету. Моногенний цукровий діабет у дітей є генетично та клінічно гетерогенною групою захворювань, яку умовно поділяють на три основні категорії: MODY (maturity-onset diabetes of the young), неонатальний та синдромальний діабет. MODY характеризується порушенням функції β -клітин унаслідок дефектів генів, що регулюють їх розвиток і секрецію інсуліну, та зазвичай має поступовий перебіг. Неонатальний діабет маніфестує переважно в перші місяці життя й найчастіше пов'язаний із порушенням функції КАТР-каналів або проінсуліну. Синдромальні форми є складовою генетичних синдромів із мультисистемними проявами.

Найбільше практичне значення мають форми, пов'язані з генами GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B серед MODY, KCNJ11, ABCC8, INS при неонатальному діабеті та WFS1 при синдромальних формах. Розуміння генетичної основи захворювання має принципове значення для вибору діагностичної та терапевтичної тактики [1].

Молекулярні механізми моногенного діабету. Молекулярні механізми моногенного діабету охоплюють порушення різних етапів розвитку та функціонування β -клітин. Дефекти транскрипційних факторів, зокрема HNF1B та PDX1, можуть порушувати формування підшлункової залози та спричиняти її гіпоплазію. Варіанти HNF1A та HNF4A призводять до функціональної недостатності β -клітин і прогресуючого зниження секреції інсуліну [2].

Порушення глюкозного сенсорування, характерне для дефектів GCK, змінює поріг стимуляції секреції інсуліну та зумовлює стабільну помірну гіперглікемію. Активуючі варіанти KCNJ11 та ABCC8, що кодуєть компоненти КАТР-каналу, порушують електрофізіологічну регуляцію секреції інсуліну й можуть спричинити тяжкий неонатальний діабет. Варіанти INS здатні порушувати процесинг і фолдинг проінсуліну, спричиняючи ендоплазматичний стрес та дисфункцію β -клітин [3]. Таким чином, характер генетичного дефекту безпосередньо визначає механізм порушення секреції інсуліну та формує специфічний клінічний фенотип, що є основою для диференційної діагностики й персоналізації лікування.

Основні генетичні форми MODY. GCK-MODY. Інактивуючі варіанти GCK, що кодує глюकोкіназу, підвищують поріг глюкозного стимулу для секреції інсуліну. Це зумовлює стабільну легку гіперглікемію натще, яка зазвичай не прогресує та часто виявляється випадково. Більшість пацієнтів не потребують цукрознижувальної терапії, а встановлення діагнозу дозволяє уникнути необґрунтованого лікування [2].

HNF1A-MODY. Варіанти HNF1A спричиняють прогресуюче порушення функції β -клітин із розвитком гіперглікемії в підлітковому або молодому віці. Характерними є автосомно-домінантний сімейний анамнез, глюкозурія при

помірній гіперглікемії та висока чутливість до похідних сульфонілсечовини. Генетична верифікація може обґрунтувати перехід від інсулінотерапії до перорального лікування [3,4].

HNF4A-MODY. Дефекти HNF4A зумовлюють прогресуючу β -клітинну дисфункцію, подібну до HNF1A-MODY. Особливістю є можливість неонатальної макросомії та транзиторної гіперінсулінемічної гіпоглікемії з подальшим розвитком діабету [5].

HNF1B-асоційований діабет. Варіанти HNF1B спричиняють синдромальне ураження з характерними аномаліями нирок, панкреатичною атрофією та екзокринною недостатністю. Діабет зазвичай маніфестує в підлітковому або молодому віці. Відсутність сімейного анамнезу не виключає діагноз, оскільки значна частина випадків має *de novo* генетичне походження. Генетична діагностика має важливе значення для прогнозування ниркових і позапанкреатичних проявів [6].

Неонатальний цукровий діабет. Неонатальний цукровий діабет (НЦД) характеризується маніфестацією стійкої гіперглікемії протягом перших шести місяців життя та поділяється на транзиторну і постійну форми. Клінічно вони можуть бути подібними, тому остаточна диференціація значною мірою ґрунтується на генетичному дослідженні [1].

Найчастішими причинами постійного НЦД є активуючі варіанти KCNJ11 та ABCC8, що порушують функцію КАТР-каналів β -клітин, а також варіанти INS, які спричиняють порушення фолдингу проінсуліну та β -клітинну дисфункцію [7]. При мутаціях KCNJ11 і ABCC8 генетична верифікація має безпосереднє терапевтичне значення, оскільки дає змогу більшості пацієнтів перейти з інсуліну на похідні сульфонілсечовини. Натомість при INS-асоційованому діабеті необхідна інсулінотерапія. Транзиторні форми, зокрема пов'язані з аномаліями 6q24, можуть спонтанно регресувати, однак мають ризик рецидиву в подальшому житті [8].

Синдромальні форми моногенного діабету. Синдромальні форми моногенного діабету характеризуються поєднанням порушень вуглеводного обміну з ураженням інших органів і систем. Їх розпізнавання ґрунтується на оцінці не лише глікемії, а й супутніх клінічних проявів.

Класичним прикладом є синдром Вольфрама (DIDMOAD), переважно зумовлений патогенними варіантами WFS1. Захворювання характеризується неавтоімунним діабетом, що зазвичай маніфестує в дитинстві, з подальшим розвитком атрофії зорових нервів, нецукрового діабету та нейросенсорної приглухуватості. Поєднання неавтоімунного діабету з прогресуючими порушеннями зору має підвищувати підозру на цей синдром.

До інших синдромальних форм належать HNF1B-асоційований діабет, що поєднується з аномаліями нирок і статевих шляхів, мітохондріальні форми з неврологічними та слуховими порушеннями, а також синдром Волькотта–Раллісона з раннім ураженням скелета.

Поєднання діабету з позапанкреатичними проявами є підставою для розширеного генетичного обстеження та мультидисциплінарного ведення пацієнта [15].

Диференційна діагностика. Диференційна діагностика моногенного діабету з ЦД1, ЦД2 та вторинними формами ґрунтується на комплексній оцінці віку дебюту, фенотипу, імунологічного профілю, ендогенної секреції інсуліну та схильності до кетозу. Для моногенних форм характерні нетиповий вік маніфестації, відсутність автоантитіл (GAD, IA-2, ZnT8), збережений С-пептид через роки після дебюту та, переважно, відсутність кетоацидозу. На відміну від ЦД2, моногенний діабет частіше виникає за нормальної маси тіла та без виражених ознак інсулінорезистентності, хоча ці критерії не є абсолютними [3].

Важливими діагностичними підказками також є характерний сімейний анамнез, позапанкреатичні прояви та специфічна терапевтична відповідь при окремих генетичних формах. Водночас значне клінічне перекриття між різними типами діабету обмежує можливість їх достовірного розмежування лише за фенотипом. Тому за наявності клінічних ознак, що підвищують ймовірність моногенного діабету, остаточна верифікація потребує молекулярно-генетичного дослідження [11].

Молекулярно-генетична діагностика. Стратегія генетичного тестування визначається специфічністю клінічного фенотипу. За чіткої підозри на конкретну генетичну форму можливе таргетне секвенування відповідного гена, тоді як у більшості випадків із фенотиповим перекриттям доцільним є застосування мультигенних NGS-панелей, що дають змогу одночасно досліджувати широкий спектр генів, асоційованих із моногенним діабетом [12]. При неонатальному діабеті раннє комплексне генетичне тестування має особливе клінічне значення, оскільки результат може безпосередньо визначати терапевтичну тактику [9].

Виявлені генетичні варіанти інтерпретують відповідно до критеріїв ACMG/AMP з урахуванням їх популяційних, функціональних і сімейних характеристик. Наявність варіанта в гені, асоційованому з діабетом, сама по собі не підтверджує його причинності, тому генетичні результати необхідно оцінювати у контексті клінічного фенотипу та сімейного анамнезу. Варіанти невизначеного значення (VUS) не можуть використовуватися як підстава для встановлення генетичної причини захворювання [10].

Клінічне значення генетичного діагнозу. Генетична верифікація моногенного діабету має безпосереднє терапевтичне та прогностичне значення. При GCK-MODY вона дозволяє уникнути необґрунтованої цукрознижувальної терапії [2], тоді як при варіантах KCNJ11 і ABCC8 дає змогу перейти від інсулінотерапії до похідних сульфонілсечовини [8]. Для HNF1A- та HNF4A-MODY генетичне підтвердження також може обґрунтовувати застосування сульфонілсечовини замість інсуліну [4].

Крім вибору терапії, генетичний діагноз визначає необхідність цілеспрямованого моніторингу позапанкреатичних проявів, зокрема ниркової патології при HNF1B-асоційованому діабеті та офтальмологічних порушень при синдромі Вольфрама. При автосомно-домінантних формах він також є підставою для каскадного генетичного обстеження родичів і генетичного консультування [13].

Персоналізований підхід і перспективи. Сучасна діагностика моногенного діабету ґрунтується на послідовному поєднанні клінічної оцінки, сімейного анамнезу, лабораторних показників та молекулярно-генетичного тестування [1,11]. Розвиток NGS-технологій і накопичення популяційних генетичних даних підвищують доступність та точність генетичної діагностики [14]. Перехід від фенотипової до етіологічної класифікації створює основу для персоналізованого вибору терапії, прогнозування перебігу та своєчасного виявлення супутньої патології у дітей із моногенним діабетом.

Висновки. Моногенний цукровий діабет є генетично та клінічно гетерогенною групою, що може імітувати ЦД 1 і 2 типів, зумовлюючи його гіподіагностику. Нетиповий вік дебюту, обтяжений сімейний анамнез, відсутність автоантитіл, збережена секреція інсуліну та синдромальні прояви мають слугувати підставою для генетичного тестування. Молекулярно-генетична верифікація дає змогу уточнити етіологію захворювання, оптимізувати терапію, прогнозувати перебіг і своєчасно виявляти супутню патологію. Поєднання клінічних, лабораторних і генетичних даних формує основу персоналізованого ведення дітей із моногенним діабетом.

Список використаної літератури:

1. Greeley S.A.W., Polak M., Njølstad P.R., Barbetti F., Williams R., Castano L., Raile K., Chi D.V., Habeb A., Hattersley A.T. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1188–1211. doi: 10.1111/pedi.13426.
2. Chakera A.J., Steele A.M., Gloyn A.L., Shepherd M.H., Shields B., Ellard S., Hattersley A.T. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1383–1392. doi: 10.2337/dc14-2769.
3. Pearson E.R., Starkey B.J., Powell R.J., Gribble F.M., Clark P.M., Hattersley A.T. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362(9392):1275–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14571-0.
4. Zhao Q., Ding L., Yang Y., Sun J., Wang M., Li X., Liu M. Clinical Characteristics of Patients With HNF1-alpha MODY: A Literature Review and Retrospective Chart Review. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:900489. doi: 10.3389/fendo.2022.900489.
5. Pearson E.R., Boj S.F., Steele A.M., Barrett T., Stals K., Shield J.P., Ellard S., Ferrer J., Hattersley A.T. Macrosomia and Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia in

Patients with Heterozygous Mutations in the HNF4A Gene. *PLoS Medicine*. 2007;4(4):e118. doi: 10.1371/journal.pmed.0040118.

6. Gambella A., Kalantari S., Cadamuro M., Quaglia M., Delvecchio M., Fabris L., Pinon M. The Landscape of HNF1B Deficiency: A Syndrome Not Yet Fully Explored. *Cells*. 2023;12(2):307. doi: 10.3390/cells12020307.

7. Pearson E.R., Flechtner I., Njølstad P.R., Malacki M.T., Flanagan S.E., Larkin B., Ashcroft F.M., Klimes I., Codner E., Iotova V., Slingerland A.S., Shield J., Robert J.J., Holst J.J., Clark P.M., Ellard S., Søvik O., Polak M., Hattersley A.T.; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from Insulin to Oral Sulfonylureas in Patients with Diabetes Due to Kir6.2 Mutations. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(5):467–477. doi: 10.1056/NEJMoa061759.

8. Bowman P., Sulen Å., Barbetti F., Beltrand J., Svalastoga P., Codner E., Tessmann E.H., Juliusson P.B., Skrivarhaug T., Pearson E.R., Flanagan S.E., Babiker T., Thomas N.J., Shepherd M.H., Ellard S., Klimes I., Szopa M., Polak M., Iafusco D., Hattersley A.T., Njølstad P.R.; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effectiveness and Safety of Long-Term Treatment with Sulfonylureas in Patients with Neonatal Diabetes Due to KCNJ11 Mutations: An International Cohort Study. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(8):637–646. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30106-2.

9. De Franco E., Flanagan S.E., Houghton J.A.L., Lango Allen H., Mackay D.J.G., Temple I.K., Ellard S., Hattersley A.T. The Effect of Early, Comprehensive Genomic Testing on Clinical Care in Neonatal Diabetes: An International Cohort Study. *Lancet*. 2015;386(9997):957–963. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60098-8.

10. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E.,

Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.

11. Shields B.M., McDonald T.J., Ellard S., Campbell M.J., Hyde C., Hattersley A.T. The Development and Validation of a Clinical Prediction Model to Determine the Probability of MODY in Patients with Young-Onset Diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(5):1265–1272. doi: 10.1007/s00125-011-2418-8.

12. Ellard S., Lango Allen H., De Franco E., Flanagan S.E., Hysenaj G., Colclough K., Houghton J.A., Shepherd M., Hattersley A.T., Weedon M.N., Caswell R. Improved Genetic Testing for Monogenic Diabetes Using Targeted Next-Generation Sequencing. *Diabetologia*. 2013;56(9):1958–1963. doi: 10.1007/s00125-013-2962-5.

13. Naylor R.N., John P.M., Winn A.N., Carmody D., Greeley S.A., Philipson L.H., Bell G.I., Huang E.S. Cost-Effectiveness of MODY Genetic Testing: Translating Genomic Advances into Practical Health Applications. *Diabetes Care*. 2014;37(1):202–209. doi: 10.2337/dc13-0410.

14. Harsunen M., Kettunen J.L.T., Härkönen T., Dwivedi O., Lehtovirta M., Vähäsalo P., Veijola R., Ilonen J., Miettinen P.J., Knip M., Tuomi T. Identification of Monogenic Variants in More Than Ten Per Cent of Children Without Type 1 Diabetes-Related Autoantibodies at Diagnosis in the Finnish Pediatric Diabetes Register. *Diabetologia*. 2023;66:438–449. doi: 10.1007/s00125-022-05834-y.

15. Köks S. Genomics of Wolfram Syndrome 1 (WFS1). *Biomolecules*. 2023;13(9):1346. doi: 10.3390/biom13091346.

Андрійчук Денис Романович
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна
<https://doi.org/10.5281/zenodo.222001923>

ГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ПЕРЕДЧАСНОГО СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ У ДІТЕЙ

Andriychuk Denys Romanovych
Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

GENETIC DETERMINANTS OF PREMATURE PUBERTY IN CHILDREN

Анотація.

Передчасне статеве дозрівання - одна з найпоширеніших причин звернення дітей до дитячого ендокринолога; своєчасна діагностика має пряме значення для кінцевого зросту, репродуктивного здоров'я та психоемоційного стану дитини. Час активації гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі визначається генетичною мережею, що регулює пульсуючу секрецію гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH), і порушення окремих її ланок здатне безпосередньо спричинити передчасний початок пубертату. Найвивченішим регулятором центральної форми є імпринтований ген MKRN3, до якого приєднуються KISS1, KISS1R, DLK1, TAC3 та TACR3, тоді як периферичні форми зумовлені мутаціями LHCGR і GNAS, що спричиняють автономну продукцію статевих стероїдів незалежно від гонадотропінів. У статті систематизовано молекулярні механізми цих дефектів, їхній зв'язок із клінічним фенотипом, підходи до молекулярно-генетичної діагностики та клінічне значення генетичного діагнозу для вибору тактики лікування, прогнозування перебігу й консультування родини.

Abstract.

Premature puberty is one of the most common reasons children are referred to a pediatric endocrinologist; timely diagnosis has a direct impact on a child's final height, reproductive health, and psychological well-being. The timing of activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis is determined by a genetic network that regulates the pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), and disruptions in individual components of this network can directly cause the premature onset of puberty. The most extensively studied regulator of the central form is the imprinted MKRN3 gene, to which KISS1, KISS1R, DLK1, TAC3, and TACR3 are linked, whereas peripheral forms are caused by mutations in LHCGR and GNAS, which lead to autonomous production of sex steroids independent of gonadotropins. This article summarizes the molecular mechanisms of these defects, their relationship to the clinical phenotype, approaches to molecular-genetic diagnosis, and the clinical significance of genetic diagnosis for selecting treatment strategies, predicting disease course, and providing family counseling.

Ключові слова: передчасне статеве дозрівання; MKRN3; KISS1/KISS1R; гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь; GnRH; DLK1; TAC3/TACR3; молекулярно-генетична діагностика.

Keywords: precocious puberty; MKRN3; KISS1/KISS1R; hypothalamic-pituitary-gonadal axis; GnRH; DLK1; TAC3/TACR3; molecular-genetic diagnosis.

Вступ

Передчасне статеве дозрівання визначають як появу вторинних статевих ознак до 8 років у дівчаток і до 9 років у хлопчиків [1]; воно прискорює закриття зон росту, знижує кінцевий зріст і створює психосоціальне навантаження [2].

Пубертат розпочинається з відновлення пульсуючої секреції GnRH нейронами аркуатного ядра гіпоталамуса, що стимулює викид ЛГ і ФСГ та стероїдогенез у гонадах [3]. Розрізняють центральну (гонадотропін-залежну) форму, зумовлену передчасною активацією цієї осі за нормальною послідовністю подій, і периферичну (гонадотропін-незалежну), при якій надлишок статевих стероїдів виникає автономно на рівні гонад, надниркових залоз чи екзогенного джерела; терапія аналогами GnRH ефективна лише за центральної форми [4].

Відкриття ролі MKRN3 та DLK1 показало, що значна частка раніше «ідіопатичних» випадків має моногенну природу [4,5].

Метою статті є систематизація генетичних детермінант передчасного статевого дозрівання у дітей, їхніх механізмів та клінічного значення молекулярно-генетичної діагностики.

Основна частина. Генетична регуляція часу початку пубертату. Активація пубертату — результат поступового зняття гальмівного контролю над GnRH-нейронами. Ключову роль відіграють кіссептинові KNDу-нейрони (kisspeptin/neurokinin B/dynorphin): нейрокинін В стимулює викид кіссептину, кіссептин активує GnRH-нейрон, а динорфін забезпечує негативний зворотний зв'язок [3,4]. До пубертату мережу стримують продукти імпринтованих генів MKRN3 і DLK1; втрата їхньої

функції, як і посилення функції KISS1/KISS1R, призводить до передчасного дозрівання [4,5].

MKRN3: провідний регулятор центрального передчасного дозрівання. Ген MKRN3 (15q11–q13, локус синдрому Прадера–Вілії) підпорядкований геномному імпринтингу й експресується лише з батьківського алеля [6]. Його білок гальмує GnRH-нейрони протягом дитинства; втрата функції знімає гальмування передчасно, а фенотип виникає лише за успадкування мутації від батька — материнські носії залишаються безсимптомними [6], що має пряме діагностичне значення. Мета-аналіз майже 900 дітей підтвердив, що мутації MKRN3 є найчастішою причиною несиндромального центрального передчасного дозрівання, особливо серед сімейних випадків, з ранішою маніфестацією у дівчаток [7].

Кісспептиновий шлях: KISS1 та KISS1R/GPR54. Система кісспептин–KISS1R діє протилежно до MKRN3: KISS1 кодує кісспептини, що зв'язуються з KISS1R на GnRH-нейронах, викликаючи викид GnRH [3,8]. Інактивуючі мутації KISS1R спричиняють гіпогонадотропний гіпогонадизм — пубертат не настає, тоді як активуюча мутація описана як причина центрального передчасного дозрівання [9,10].

DLK1: другий імпринтований ген-інгібітор. DLK1 — батьківськи-експресований імпринтований ген 14q32 (синдром Темпл), описаний і як самостійна причина центрального передчасного дозрівання з батьківською закономірністю успадкування; фенотип часто включає надлишок жирової маси й метаболічні порушення, що відрізняє його від MKRN3-форми [5,11]. DLK1 варто досліджувати за сімейного дозрівання, негативного за MKRN3, особливо з надлишком маси тіла в родині.

TAC3 та TACR3 у регуляції гонадотропної осі. TAC3 кодує нейрокінін B, TACR3 — його рецептор NK3R на кісспептинових нейронах. Біалельні інактивуючі мутації обох генів порушують координацію KNDy-мережі й призводять не до передчасного, а до відсутнього чи запізненого дозрівання у формі гіпогонадотропного гіпогонадизму, демонструючи двонаправлену чутливість цієї мережі до порушень [13,14].

Центральна форма: частка генетично детермінованих випадків. Центральна форма — наслідок передчасної, але фізіологічної за послідовністю активації осі [1,4]. Генетична причина є істотним компонентом етіології навіть колишніх «ідіопатичних» випадків, особливо за сімейного анамнезу; імовірність виявлення варіанта, насамперед MKRN3, зростає за сімейного характеру хвороби та раннього віку маніфестації [5,7].

Статеві відмінності та особливості у хлопчиків. Центральна форма частіше трапляється в дівчаток, де домінує ідіопатичний варіант; у хлопчиків частіше виявляють органічну патологію ЦНС, тому кожен хлопчик потребує ретельнішого нейровізуалізаційного пошуку [1,15]. Частка мута-

цій MKRN3 серед хлопчиків вища, ніж серед дівчаток, хоча ці дані обмежені й не завжди відтворювані в окремих когортах [7,15,16].

Генетичні причини периферичної форми. Периферична форма розвивається без участі GnRH: надлишок стероїдів виникає автономно, а гонадотропна вісь залишається пригніченою. Підтверджено два механізми — конституційна активація рецептора гонадотропіну на гонаді та конституційна активація цАМФ-шляху в множинних тканинах.

Перший реалізується при родинному чоловічому обмеженому передчасному дозріванні (тестотоксикозі): активуючі мутації LHCGR, що кодує рецептор ЛГ/ХГЛ на клітинах Лейдіга, спричиняють автономний синтез тестостерону [18]; клінічно це проявляється вірилізацією у 2–4 роки за препубертатного об'єму яєчок [17].

Другий механізм лежить в основі синдрому Мак-К'юна–Олбрайта: постзиготні соматичні мутації GNAS зумовлюють мозаїчну активацію аденілатциклази в різних тканинах — у яєчнику це проявляється естроген-продукуючими кістами, телархе, а також фіброзною дисплазією кісток і плямами кольору кави з молоком [19,20]. Через постзиготний характер мутації тестування лейкоцитів дає позитивний результат не завжди [19]. Ці генетичні механізми слід відрізнити від набутих причин периферичної форми — гормонально активних пухлин чи екзогенного надходження гормонів.

Клінічні прояви. Клінічна картина складається з передчасної появи вторинних статевих ознак, прискорення росту та випередження кісткового віку; у дівчаток першою ознакою зазвичай є телархе, у хлопчиків — об'єм яєчок понад 4 мл, а послідовність ознак при периферичній формі часто порушена [1,17]. Статеві стероїди спочатку прискорюють ріст, але той самий гормон прискорює й закриття зон росту, тому нелікований процес закономірно знижує остаточний зріст — тому важлива не лише поява ранніх ознак, а й швидкість їхнього прогресування [1]. Невідповідність між фізичним виглядом дитини та її психоемоційною зрілістю здатна порушувати соціальну адаптацію й самооцінку, що слід враховувати при спостереженні й підтримці родини.

Підозра на генетичну форму ґрунтується на сукупності факторів: вік маніфестації до 6 років, сімейний анамнез по батьківській лінії, чоловіча стать, швидке прогресування, повторення фенотипу в родині, поєднання з надлишковою масою тіла чи метаболічними порушеннями [11].

Молекулярно-генетична діагностика. Таргетне секвенування одного гена доцільне за чіткого клінічного кандидата (MKRN3 при сімейній формі, LHCGR при тестотоксикозі); мультигенні панелі — за неоднозначної картини чи негативного результату дослідження MKRN3. Секвенування нового покоління (NGS), панельне чи повноекзомне, дозволяє одночасно аналізувати десятки генів-кандидатів, що особливо цінно в атипових випадках [4,5].

Інтерпретація результатів генетичного тестування. Виявлення варіанта саме по собі не доводить його причинного зв'язку із захворюванням: варіанти класифікують за шкалою від патогенного до доброякісного, а значна частка нових рідкісних варіантів потрапляє в категорію невизначеного клінічного значення (VUS), що вимагає обережного консультування родини [4,5]. Інтерпретація завжди враховує клінічний фенотип, сегрегацію варіанта в родині та функціональні дані, якщо вони доступні.

Диференційна діагностика. Алгоритм спочатку визначає механізм — центральний чи периферичний — за рівнем гонадотропінів. За центральної форми обов'язкова МРТ головного мозку для виключення органічної патології ЦНС, особливо в хлопчиків [1,15]; генетичне тестування слідує лише після її виключення [4,5]. За периферичної форми диференціюють вроджену дисфункцію кори надниркових залоз, пухлини гонад чи надниркових залоз, синдром Мак-К'юна-Олбрайта, тестостерокоз та екзогенне надходження стероїдів; тестування LHCGR чи GNAS застосовують цілеспрямовано, а не як скринінг першої лінії.

Клінічне значення генетичної діагностики. Генетичний діагноз підтверджує етіологію в атипових випадках, має прогностичне значення — підтверджена мутація MKRN3 за чіткого сімейного анамнезу прогнозує прогресуючий перебіг [4,7], — визначає ризик для сиблінгів і є основою каскадного обстеження родини, включно з можливим безсимптомним батьком-носієм [5,6,7]. Він же розмежовує центральну форму, чутливу до аналогів GnRH, від периферичної, де ця терапія неефективна [1,19]. Для центральних форм базова терапія не залежить від конкретного варіанта — діагноз підтверджує етіологію й прогноз, а не змінює препарат [4,7]; для периферичних форм генетичний механізм безпосередньо визначає лікування [17,19].

Терапевтична тактика. Основа лікування центральної форми — аналоги GnRH тривалої дії, що спричиняють десенситизацію гіпофіза й пригнічення гонадотропінів; показання визначаються клінічними критеріями, а не генетичним варіантом [21]. При периферичних формах лікування залежить від механізму: блокатори дії андрогенів і синтезу естрогенів при тестостерокозі, пригнічення автономного стероїдогенезу яєчника при синдромі Мак-К'юна-Олбрайта [17,19].

Прогноз і генетичне консультування родини. Без спостереження генетично детермінована форма несе ті самі ризики, що й інші: зниження кінцевого зросту, вплив на репродуктивне здоров'я, психоемоційні труднощі [1,15]; встановлення причини дозволяє точніше прогнозувати прогресуючий, а не транзиторий перебіг [4,7]. Тип успадкування визначає ризик для сиблінгів — стать і носійство батька для MKRN3/DLK1, класичні закономірності для інших форм [5,6]; каскадне обстеження родичів важливе, хоча пенетрантність варіанта може відрізнятися між членами родини [4,5].

Висновки. Час пубертату визначається складною регуляцією KNDy-нейронів, у якій стимулюючі сигнали KISS1/KISS1R взаємодіють із гальмівними MKRN3 та DLK1; порушення цієї системи може спричиняти як передчасне, так і відсутнє статеве дозрівання. MKRN3 є ключовим генетичним чинником несиндромального центрального передчасного пубертату, а його батьківський тип успадкування має діагностичне значення. DLK1, KISS1, KISS1R, TAC3 і TACR3 розширюють спектр генетичних причин порушень центрального пубертату, тоді як периферичні форми мають GnRH-незалежні механізми, зокрема за участю LHCGR та GNAS. Генетичне тестування доцільно проводити з урахуванням клінічного фенотипу та сімейного анамнезу, а його результати використовувати для уточнення діагнозу, прогнозу, обстеження родини та вибору лікувальної тактики.

Список використаної літератури:

1. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):265–274. doi:10.1016/S2213-8587(15)00380-0.
2. Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, et al. Trends in the incidence of central precocious puberty and normal variant puberty among children in Denmark, 1998 to 2017. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2015665.
3. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003;349(17):1614–1627.
4. Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, et al. The Congenital and Acquired Mechanisms Implicated in the Etiology of Central Precocious Puberty. *Endocr Rev.* 2023;44(2):193–221. doi:10.1210/endrev/bnac020.
5. Canton APM, Seraphim CE, Montenegro LR, et al. The genetic etiology is a relevant cause of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2024;190(6):479–488.
6. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2467–2475. PMID: 23738509.
7. Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP, et al. MKRN3 Mutations in Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc.* 2019;3(5):979–995. doi:10.1210/js.2019-00041.
8. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(10):569–576.
9. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(7):709–715.
10. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2276–2280. PMID: 20237166.
11. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol*

Metab. 2017;102(5):1557–1567. doi:10.1210/jc.2016-3677.

12. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet.* 2009;41(3):354–358.

13. Guran T, Tolhurst G, Bereket A, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to a novel missense mutation in the first extracellular loop of the neurokinin B receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3633–3639.

14. Young J, Bouligand J, Francou B, et al. TAC3 and TACR3 defects cause hypothalamic congenital hypogonadotropic hypogonadism in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2287–2295. PMID: 20194706.

15. Alikasifoğlu A, Vuralli D, Gonc EN, Ozon A, Kandemir N. Changing etiological trends in male precocious puberty: evaluation of 100 cases with central precocious puberty over the last decade. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(5):340–344.

16. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366–2377.

17. Shenker A, Laue L, Kosugi S, Merendino JJ Jr, Minegishi T, Cutler GB Jr. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature.* 1993;365(6447):652–654.

18. Latronico AC, Segaloff DL. Naturally occurring mutations of the luteinizing-hormone receptor: lessons learned about reproductive physiology and G protein-coupled receptors. *Am J Hum Genet.* 1999;65(4):949–958.

19. Corica D, Aversa T, Pepe G, De Luca F, Wasniewska M. Peculiarities of Precocious Puberty in Boys and Girls With McCune-Albright Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:337. doi:10.3389/fendo.2018.00337.

20. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:12.

21. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):e752–e762. doi:10.1542/peds.2008-1783.

*Каспрук Н. М.**Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології**Буковинський державний медичний університет*<https://doi.org/10.5281/zenodo.222001960>

ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ ЯК МОДИФІКАТОРИ ПЕРЕБІГУ РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД

*Kaspruk N. M.**Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology**Bukovyna State Medical University*

ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS AS MODIFIERS OF THE COURSE OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS: A CURRENT VIEW

Резюме

Реакції гіперчутливості до лікарських засобів залишаються важливою проблемою клінічної практики, особливо у пацієнтів із коморбідною патологією. Одним із чинників, здатних модифікувати перебіг таких реакцій, є супутня фармакотерапія. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) широко застосовуються при артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності, ішемічній хворобі серця та діабетичній нефропатії, тому їх потенційна роль у розвитку або обтяженні реакцій гіперчутливості має суттєве клінічне значення. Метою роботи було узагальнити сучасні дані щодо ролі ІАПФ як кофакторів реакцій гіперчутливості, розглянути брадікінін-опосередковані механізми, клінічні прояви та підходи до ведення пацієнтів. Аналіз літератури свідчить, що найбільш чітко доведеним небажаним ефектом є ІАПФ-асоційований ангіоневротичний набряк, пов'язаний із порушенням деградації брадікініну. Водночас роль ІАПФ як модифікатора тяжкості анафілаксії, зокрема при інсектній алергії, залишається предметом дискусії та потребує індивідуальної оцінки ризику. Практично важливими є своєчасне розпізнавання фенотипу реакції, відміна ІАПФ при підозрі на ІАПФ-асоційовані реакції гіперчутливості та оцінка співвідношення користь/ризик при необхідності тривалої кардіоваскулярної терапії.

Ключові слова: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, реакції гіперчутливості, анафілаксія, ангіоневротичний набряк, брадікінін, кофактори, лікарська гіперчутливість, фармаконагляд.

Вступ

Реакції гіперчутливості до лікарських засобів характеризуються значною клінічною варіабельністю — від легких шкірних проявів до анафілаксії та потенційно летальних ускладнень. На особливість клінічної відповіді впливає не лише сам тригер, а й низка додаткових чинників, які в сучасній алергології розглядають як кофактори або модифікатори реакції гіперчутливості. До них належать фізичне та психоемоційне навантаження, шкідливі звички, супутні лікарські засоби, гормональні чинники та коморбідні стани [13,14].

Особливий інтерес становлять ІАПФ, оскільки вони одночасно є одними з найпоширеніших

кардіоваскулярних препаратів і впливають на метаболізм вазоактивних пептидів. Ангіотензинперетворюючий фермент бере участь не лише в утворенні ангіотензину II, а й у деградації брадікініну. Пригнічення активності ферменту може спричинити накопичення брадікініну та інших медіаторів, пов'язаних із підвищенням судинної проникності. Саме цей механізм є центральним для ІАПФ-асоційованого ангіоневротичного набряку. Сучасні генетичні та молекулярні дослідження додатково підтверджують участь брадікінінового сигналіну у схильності до такого ускладнення [1,3,5].

Проблема має особливе значення для пацієнтів, які одночасно мають алергічні захворювання, бронхіальну астму, серцево-судинну патологію або перенесли системні реакції на медикаменти чи отруту комах. У таких ситуаціях важливо не ототожнювати всі епізоди набряку чи анафілаксії з класичною IgE-опосередкованою алергією та враховувати можливість різних механізмів.

Мета роботи - узагальнити сучасні наукові дані щодо ролі ІАПФ як можливих модифікаторів реакцій гіперчутливості, охарактеризувати механізми їх впливу, клінічні прояви, фактори ризику та принципи ведення пацієнтів, які отримують ІАПФ.

Матеріали і методи. Проведено огляд наукових публікацій, оглядів, клінічних рекомендацій та досліджень, що присвячені ІАПФ-асоційованому ангіоневротичному набряку, брадікініновим механізмам реакцій гіперчутливості, анафілаксії та ролі фармакотерапії супутньої патології. Основою для формування структури роботи були тези автора; літературні дані доповнено актуальними публікаціями, доступними через PubMed та міжнародні джерела з питань клінічної імунології та алергології.

Результати та обговорення. Найбільш переконливою клінічною моделлю впливу ІАПФ на реакції гіперчутливості є ангіоневротичний набряк. На відміну від гістамін-опосередкованого ангіоневротичного набряку, ІАПФ-асоційований набряк зазвичай не супроводжується кропив'яркою та свербіжем. Патофізіологічною основою вважають накопичення брадікініну внаслідок зниження його деградації. Активація B2-рецепторів брадікініну

призводить до вазодилатації та підвищення проникності судин із виходом рідини в тканини [3,5,7,9].

Клінічно набряк найчастіше локалізується в ділянці обличчя, губ, язика та слизових оболонок, однак можливе ураження гортані та верхніх дихальних шляхів. Окрему проблему становить абдомінальний варіант, який може проявлятися болем у животі, нудотою, блюванням або іншими неспецифічними симптомами. За наявності набряку язика чи гортані першочерговим завданням є оцінка прохідності дихальних шляхів [5,9].

Важливо, що клінічна реалізація ІАПФ-асоційованого набряку не обов'язково відбувається невдовзі після призначення препарату. Реакція може виникнути через тривалий час після початку терапії, що створює ризик помилкового виключення ІАПФ із переліку можливих причин. Така особливість також сприяє недооцінці частоти явища [5,7,9].

На відміну від причинно-наслідкового зв'язку між ІАПФ та брадикініновим ангіоневротичним набряком, питання впливу ІАПФ на тяжкість анафілаксії є більш складним. У літературі описано можливість більш тяжкого перебігу системних реакцій, насамперед при анафілаксії на отруту перетинчастокрилих комах. Потенційні механізми включають вплив на судинний тонус та регуляцію медіаторних систем. Водночас сучасний підхід не підтримує автоматичну відміну ІАПФ у всіх пацієнтів із ризиком анафілаксії: рішення має залежати від індивідуальних показань до кардіоваскулярної терапії, особливостей алергологічного анамнезу та доступності альтернатив [12-14].

Особливої уваги потребують пацієнти, які отримують ІАПФ та проходять алерген-специфічну імунотерапію або пацієнти, що мали в анамнезі випадки інсектної алергії. Якщо кардіологічні показання до ІАПФ є вагомими, припинення терапії лише на підставі теоретичного ризику може бути не виправданим.

Перебіг реакцій гіперчутливості формується під впливом сукупності чинників. У клінічній практиці до потенційних кофакторів належать гострі вірусні інфекції, фізичне навантаження, психоемоційний стрес, алкоголь, антибіотики, вакцини, нестероїдні протизапальні засоби та інші препарати. Важливу роль можуть відігравати наявність бронхіальної астми, серцево-судинні захворювання, мастоцитоз або підвищений базальний рівень триптази. Отже, оцінка гіперчутливості у пацієнта з тяжкою реакцією не повинна обмежуватися пошуком одного причинного фактора/алергену [12-14].

Поєднання ІАПФ з іншими препаратами, які потенційно впливають на метаболізм брадикініну або субстанції Р, також заслуговує уваги. Зокрема, описано асоціацію підвищеного ризику ангіоневротичного набряку при поєднанні ІАПФ із деякими інгібіторами дипептидилпептидази-4. Це підкреслює необхідність аналізу всієї фармакотерапії, а не лише одного препарату [3,5].

Клінічні особливості та диференційна діагностика. Практично важливим є розмежування гістамін- та брадикінін-опосередкованого набряку. Наявність кропив'янки, свербіж, швидкого розвитку симптомів після відомого алергену та доброї відповіді на антигістамінні препарати більше відповідає гістаміновому механізму. ІАПФ-асоційований набряк частіше виникає без кропив'янки, може мати повільніший або рецидивний перебіг і не демонструє очікуваної відповіді на антигістамінні препарати та глюкокортикостероїди [5,13].

Водночас відсутність кропив'янки не є абсолютним доказом брадикінінового механізму, а наявність супутніх шкірних проявів не повинна автоматично виключати інші механізми. У випадку анафілаксії з порушенням дихання або кровообігу лікування не слід відкладати до уточнення механізму: адреналін залишається препаратом першої лінії при анафілаксії. При підозрі на ІАПФ-асоційований ангіоневротичний набряк ключовими є забезпечення прохідності дихальних шляхів і припинення прийому ІАПФ.

Після епізоду ІАПФ-асоційованого ангіоневротичного набряку подальше застосування препаратів цього класу, як правило, не рекомендується, оскільки реакція є класовим небажаним ефектом. Пацієнта слід чітко проінформувати про характер реакції та необхідність повідомляти про неї на всіх етапах подальшого лікування. При виборі альтернативної гіпотензивної терапії рішення приймають з урахуванням основного кардіологічного діагнозу та оцінки індивідуального ризику [5,9].

Особливе значення має аналіз часу виникнення реакції. Відсутність симптомів у перші тижні або місяці терапії не гарантує подальшої безпеки. Тому при аналізі анамнезу необхідно враховувати не лише дату початку прийому ІАПФ, а й тривалість терапії, попередні епізоди набряків, супутні препарати, наявність хронічних інфекцій, надмірне фізичне або емоційне навантаження та можливі контакти з іншими алергенами [5,7,9].

В умовах воєнного стану значущими можуть бути додаткові модифікуючі фактори: хронічний психоемоційний стрес, порушення контролю хронічних захворювань, зміна режиму прийому препаратів та обмежений доступ до медичної допомоги. Ці обставини не є специфічною причиною реакцій на ІАПФ, однак можуть ускладнювати їх своєчасне розпізнавання та лікування [12-14].

Висновки:

1 ІАПФ є важливою групою препаратів/модифікаторів, які можуть модифікувати перебіг реакцій гіперчутливості, а найбільш доказово підтвердженим ускладненням є брадикінін-опосередкований ангіоневротичний набряк.

2. ІАПФ-асоційований ангіоневротичний набряк може виникати як на початку, так і після тривалого прийому препарату; його поява не має чіткої залежності від тривалості терапії або дози.

3. Відсутність кропив'янки та свербіж при набряках обличчя, шиї, язика або гортані у пацієнта, який приймає ІАПФ, повинна привертати

увагу до можливої наявності брадикінінового механізму гіперчутливості.

4. Роль ІАПФ у підвищенні тяжкості анафілаксії, особливо при інсектній алергії в анамнезі, потребує індивідуальної оцінки; повна відміна препаратів групи не повинна замінювати персоніфіковане співвідношення кардіоваскулярної користі та алергологічного ризику.

5. Комплексна оцінка кофакторів, коморбідності та всієї супутньої фармакотерапії є важливою умовою правильної діагностики та профілактики тяжких реакцій гіперчутливості.

Список літератури:

1. Mathey CM, Maj C, Eriksson N, et al. Meta-analysis of ACE inhibitor-induced angioedema identifies novel risk locus. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(4):1073-1082. doi:10.1016/j.jaci.2023.11.921.
2. Ghebrehiwet B, Joseph K, Kaplan AP. The bradykinin-forming cascade in anaphylaxis and ACE-inhibitor induced angioedema/airway obstruction. *Front Allergy*. 2024;5:1302605. doi:10.3389/falgy.2024.1302605.
3. Smolinska S, et al. Bradykinin Metabolism and Drug-Induced Angioedema. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11649. doi:10.3390/ijms241411649.
4. Papapostolou N, Gregoriou S, Katoulis A, Makris M. Five-Membered Nitrogen Heterocycles Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors Induced Angioedema: An Underdiagnosed Condition. *Pharmaceuticals* (Basel). 2024;17(3):360. doi:10.3390/ph17030360.
5. Wilkerson RG, Winters ME. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(3):513-532. doi:10.1016/j.iac.2022.10.013.
6. Rubin S, Tomaszewski M. Prediction and prevention of ACE-inhibitor-induced angioedema-an unmet clinical need in management of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2024;47(2):257-260. doi:10.1038/s41440-023-01491-9.

7. Banerji A, Blumenthal KG, Lai KH, Zhou L. Epidemiology of ACE Inhibitor Angioedema Utilizing a Large Electronic Health Record. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):744-749. doi:10.1016/j.jaip.2017.02.018.

8. Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60(1):8-13. doi:10.1016/S0009-9236(96)90161-7.

9. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a review of the literature. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2017;19(12):1377-1382. doi:10.1111/jch.13097.

10. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. ACE inhibitor-induced angioedema: a review. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(7):55. doi:10.1007/s11906-018-0859-x.

11. Beavers CJ, Dunn SP, Macaulay TE. The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother*. 2011;45(4):520-524. doi:10.1345/aph.1P630.

12. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73(4):744-764. doi:10.1111/all.13262.

13. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357-377. doi:10.1111/all.15032.

14. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472.

15. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, et al; World Allergy Organization. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13-37. doi:10.1097/WOX.0b013e318211496c.

Liashuk Ruslana Petrivna

PhD, Associate Professor

of the Department of Clinical Immunology, Allergology

and Endocrinology of the State Higher Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University»,

Chernivtsi, Ukraine.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.222002037>**CLINICAL CASE OF MÉNÉTRIER'S DISEASE IN A PATIENT WITH DIABETES MELLITUS****Resume.**

The concept of rare excessive development of the gastric mucosa (Ménétrier's disease) is presented. A clinical case of a combination of Ménétrier's disease with diabetes mellitus is presented.

Keywords: stomach, mucous membrane, hyperplasia, clinic, diabetes mellitus, comorbidity.

Ménétrier's disease (MD) is a rare gastric disorder of unknown etiology, characterized by marked hypertrophy of the gastric mucosa (hyperplastic gastropathy). The disease was first described in 1888 by the French pathologist Pierre Eugène Ménétrier [1]. To date, according to the literature, more than 300 cases of this pathology have been reported [2]. *Helicobacter pylori* infection and cytomegalovirus infection are considered the main etiological factors [3]. The results of studies over the recent decades have demonstrated that increased production of transforming growth factor- α (TGF- α) is an important link in the pathogenesis of MD [4], although the molecular defect leading to local overproduction of TGF- α remains unknown [5].

The clinical presentation is non-specific. The most frequent symptom of MD is epigastric pain, less commonly nausea, and occasionally vomiting [6,4,7]. Important signs of MD include peripheral edema, caused by hypoalbuminemia due to increased permeability of the gastric mucosa [2], and progressive weight loss [5]; occult hemorrhages are also possible [4]. Some authors consider MD to be a precancerous condition [8].

Patient D., 44 years old, complains of dull aching pain in the epigastric region that intensifies after meals, nausea, occasional vomiting of undigested food, and weight loss. He considers himself ill for 8 years. Almost annually, he underwent outpatient and inpatient treatment at a district hospital for chronic gastritis, which provided temporary improvement. Two years ago, he was diagnosed with diabetes mellitus and has been adhering to Diet No. 9.

Objective examination. The patient is of correct body build, height – 170 cm, body weight – 64 kg. The skin and visible mucous membranes are pale pink. Peripheral lymph nodes are not enlarged. The tongue is moist and slightly coated with a white fur. The abdomen is of normal configuration, soft, with moderate tenderness on palpation in the epigastric region. The liver is not palpable. BP – 130/80 mmHg.

Consultations with a neurologist, vascular surgeon, and ophthalmologist: practically healthy.

Laboratory findings. The following were detected: hypoalbuminemia – 28 g/L (normal range: 36.0–52.0), glucosuria – 5.2 mmol/L, hyperglycemia – 8.0–12.3

mmol/L, glycated hemoglobin – 6.5% (normal up to 6.0%). Blood C-peptide – 3.2 ng/mL (normal range: 0.5–3.2). These results indicate the presence of type 2 diabetes mellitus.

Double-contrast barium swallow (gastroscopic barium radiography): accumulation of thick, tortuous folds projecting into the gastric lumen (irregularly shaped filling defects). Abdominal CT scan: diffuse thickening of the gastric walls without signs of lymphadenopathy. Esophagogastroscope: folds of the gastric mucosa are thickened predominantly in the body of the organ, resembling cerebral convolutions. Biopsy microscopy: hyperplasia of superficial mucous cells and glandular atrophy (decreased number of parietal and chief cells), cystic dilation of gastric pits.

Clinical diagnosis: Ménétrier's disease, type 2 diabetes mellitus, mild form.

Since infection is considered one of the primary etiological factors of Ménétrier's disease [3], this fact could presumably be a common link in the development of diabetes mellitus as well, given that viral infections can be among the factors triggering its onset in cases of genetic predisposition [9].

The optimal treatment method for MD has not been established. In cases of gastric hemorrhage, surgical intervention (gastric resection) is indicated. Promising results have been observed with the use of cetuximab, which blocks the activity of TGF- α , whose production is typically elevated in these patients [10]. The patient was prescribed symptomatic treatment, Diet No. 9, and metformin – 0.5 g after lunch. Since MD is classified as a precancerous condition, follow-up by a family physician, an endoscopist, and an endocrinologist was recommended.

Conclusion. Ménétrier's disease (hyperplastic gastropathy) is a rare gastric disorder classified as a precancerous condition. Therefore, such patients require systematic dispensary (radiological and laboratory) follow-up. Co-occurrence with diabetes mellitus worsens the prognosis of this pathology.

References

1. Ménétrier P. Des polyadenomes gastriques et leur rapport avec le cancer de l'estomac. Arch Physiol Norm Pathol. 1888; 1: 236-62.

2. Maev YV, Andreev DN, Samsanov AA. Bolezn Menetrye. Klynyncheskaia medytsyna. 2015; 94(4):11-15.
3. Barbati F, Marrani E, Indolfi G, Lionetti P, Trapani S. Menetrier disease and Cytomegalovirus infection in paediatric age: report of three cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(3):679-688. DOI: 10.1007/s00431-020-03782-6
4. Rich A, Toro TF, Tanksley Y, Tanksley J, Fiske WH, Lina CD et al. Distinguishing Ménétrier's disease from its mimics. *Gut*. 2010; 59 (12):1617-24.
5. Coffey R, Tanksley J. Pierre Ménétrier and his disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2012; 123:126-133.
6. Liashuk PM, Renert YuKh, Feldman YaA. Yzbytochnoe razvytye slyzystoi obolochky zheludka. Ridkisini zakhvoriuvannia ta syndromy z praktyky terapevta-endokrynoloha. Chernivtsi: Meduniversytet; 2017. 200 s.
7. Pepa P, Uehara T, Wonaga A, Redondo A, Avagnina A, Mazzocchi O. et al. Ménétrier 's disease. A diagnostic and therapeutic challenge. *Medicina (B Aires)*. 2021; 81(3):470-473. PMID: 34137712.
8. Almazar A, Penfield J, Saito Y, Talley N. Survival Times of Patients With Ménétrier 's Disease and Risk of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(4):707-712. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.017.
9. Bodnar PM, redaktor. Endokrynolohiia: pidruchnyk. Vinnytsia: Nova Knyha;2010. 464 s.
10. Nunes G, Barosa R, Patita M, Pinto-Marques P, Gonçalves D, Fonseca C. et al. Ménétrier's disease: a case of successful treatment using long-acting octreotide. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019; 82(3):429-432. PMID: 31566332.

Liashuk Ruslana Petrivna

PhD, Associate Professor of the
Department of Clinical Immunology, Allergology
and Endocrinology of the
State Higher Educational Institution of Ukraine
«Bukovinian State Medical University»,
Chernivtsi, Ukraine

<https://doi.org/10.5281/zenodo.222002082>

PRACTICE-ORIENTED AND INTERACTIVE EDUCATIONAL PARADIGMS IN TRAINING DENTAL PRACTITIONERS ON ENDOCRINE PATHOLOGIES

Abstract.

Interactive and innovative forms of teaching endocrinology to dental students are an essential component of the modern educational process. They allow for the formation of not only fundamental theoretical knowledge but also the development of critical clinical thinking, the refinement of practical skills, and the provision of the necessary interdisciplinary perspective.

In the context of the rapid development of medicine and the growing number of patients with systemic diseases, particularly endocrine disorders, the role of the dentist extends beyond local treatment.

A modern specialist must be able to recognize the dental manifestations of systemic pathologies, plan treatment considering the patient's overall health status, and effectively collaborate with specialists from other fields. Innovative teaching methods bridge the gap between academic theory and the reality of clinical practice.

Strategies for Implementing Innovations in the Educational Process

To achieve high educational outcomes in teaching endocrinology to dentists, it is essential to apply a variety of **interactive and innovative forms of learning**. These methods ensure the **active engagement** of students, transforming them from passive listeners into **active participants** in the educational process.

1. Clinical Cases and Situational Tasks (Case-Based Learning)

Description: Learning through the resolution of real clinical situations that involve both an endocrine disease and its specific dental manifestations. This method imitates medical practice.

Example: "A patient complains of persistent dry mouth, rapid progression of periodontitis, and has been diagnosed with previously undiagnosed Type II Diabetes Mellitus. What is the dentist's sequence of actions? What are the specifics of local anesthesia and surgical interventions for this patient?"

Goal: Formation of interdisciplinary clinical thinking, the ability for diagnostic search, and making informed decisions in conditions of comorbidity.

2. Flipped Classroom

Description: Students independently study theoretical materials at home (by watching video lectures, reviewing presentations, and reading literature), while classroom time is used exclusively for intensive practical work, discussions, analysis of complex cases, and problem-solving.

Outcome: Activation of the learning process, significantly more time is dedicated to practicing practical skills, and self-reliance and responsibility for one's own learning are stimulated.

3. Role-Playing and Clinical Situation Modeling

Description: Students model a comprehensive patient consultation, assigning roles such as endocrinologist, dentist (therapist/surgeon), and patient. This may include the stages of history taking, inter-specialty consultation, and explaining the treatment plan to the patient.

Goal: To develop key communication skills, the ability for clinical analysis, as well as skills for effective collaboration with specialists from other fields, which is critically important for patients with chronic endocrine disorders.

4. Utilization of Digital Simulators and Virtual Patients

Tools: The application of modern online platforms, software, or VR solutions for studying the symptoms, differential diagnosis, and treatment tactics for endocrine disorders.

Example: A "virtual patient" simulator with acromegaly – the student must independently identify the dental signs (diastema, prognathism, enlarged tongue), formulate a preliminary diagnosis, and provide recommendations for further examination by an endocrinologist. This provides a safe environment for decision-making.

5. Interdisciplinary Integrated Classes

Description: Conducting joint classes, seminars, or conferences with instructors from therapy, surgery, endocrinology, pharmacology, and periodontology.

Topic Example: "Diabetes Mellitus: The Endocrinologist's and Dentist's View on Periodontitis Treatment and Implantation," or "Peculiarities of Drug-Induced Anesthesia for Patients with Thyroid Gland Diseases."

Advantage: Ensures a holistic and systemic vision of the clinical situation, demonstrating to students the unity of medical knowledge.

6. Mobile Applications for Self-Assessment (Gamification)

Ideas: Creating or utilizing existing medical apps, quizzes, flashcards, or interactive cards focused on endocrinology with an emphasis on dental aspects.

Outcome: Increased motivation for self-directed learning through elements of gamification, which contributes to better and faster retention of factual material.

7. Educational Projects and Mini-Research

Tasks: Writing literature reviews, scientific reports, or mini-projects such as: "The Impact of Hypothyroidism on Bone Tissue Regeneration Processes in Dentistry," or "Peculiarities of Providing Emergency Care for Hypoglycemic Coma in the Dental Office."

Goal: To foster skills in scientific work, critical analysis of information, and analytical thinking, all of which are essential for continuous professional development.

Conclusions:

Competence Through Interactivity

The implementation of interactive and innovative teaching methods is not merely a trend but a vital necessity for modern medical education. They transform the passive reception of information into an active process of competency formation: stimulate active involvement and participation among students; effectively develop clinical, critical, and systemic thinking; ensure a strong link between fundamental theory and dental practice; contribute to better and deeper assimilation of material through the direct practice of clinical skills.

The preparation of a dentist who understands the influence of endocrine pathologies on the oral cavity and is able to adjust their clinical tactics accordingly is

the key to improving the quality of dental care and patient safety in the future. Innovations in education are an investment in professionalism.

References

1. Gade S., Chari S. Case-based learning in endocrine physiology: An approach toward self-directed learning and the development of soft skills in medical students. *Advances in Physiology Education*, 2013, 37(4): 356–360.
2. Thistlewaite J.E., Davies D., Ekeocha S. et al. The effectiveness of case-based learning in health professional education. **Medical Education*, 2012, 46(6): 616–628.
3. Morgan S. S., Morgan R. E. A flipped classroom in graduate medical education. *The Clinical Teacher**, 2020, 17(1): 18-22.
4. Wang Q., Chen J., Chen H., Chen Y. Problem-based learning and case-based learning in dental education. **Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(14): 1205.
5. Perez A., Green J., Moharrami M. et al. Active learning in undergraduate classroom dental education—A scoping review. *PLoS One*, 2023, 18(10): e0292723.
6. Cook D. A., Erwin P. J., Triola M. M. Effectiveness of virtual patients and computer simulations in medical education: a systematic review and meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 2010, 25 Suppl 4(Suppl 4): S840–S847.

Марчук Юлія Федорівна,доцент кафедри клінічної імунології,
алергології та ендокринологіїБуковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна**Андрійчук Денис Романович**доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет

Чернівці, Україна

<https://doi.org/10.5281/zenodo.222002146>**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ПЕРЕБІГУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИ ВТОРИННОМУ ІМУНОДЕФІЦИТІ****Marchuk Yuliya Fedorivna,**Assistant Professor of the Department of Clinical Immunology,
Allergology, and EndocrinologyBukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine**Andriychuk Denys Romanovych**Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics
Bukovinian State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

DIAGNOSTIC FEATURES AND CLINICAL COURSE OF ALLERGIC DISEASES IN SECONDARY IMMUNODEFICIENCY**Анотація.**

Актуальність проблеми зумовлена зростанням частки вторинних імунодефіцитних станів серед пацієнтів алергологічного профілю. Показано, що порушення клітинної, гуморальної та регуляторної ланок імунітету можуть змінювати перебіг бронхіальної астми, алергічного риніту, атопічного дерматиту та харчової алергії, ускладнюючи диференціальну діагностику з інфекційним і хронічним запаленням. Метою статті було систематизувати сучасні дані щодо особливостей діагностики та перебігу цих станів. Проаналізовано роль Th1/Th2-дисбалансу, регуляторних Т-клітин та епітеліального бар'єра. Практичне значення роботи полягає в обґрунтуванні комплексного клініко-імунологічного підходу до ведення таких пацієнтів; наукова новизна у систематизації сучасних доказових даних щодо цієї міждисциплінарної проблеми.

Abstract.

The relevance of this issue stems from the increasing prevalence of secondary immunodeficiency conditions among patients with allergic disorders. It has been shown that disturbances in the cellular, humoral, and regulatory components of immunity can alter the course of bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergies, complicating the differential diagnosis with infectious and chronic inflammatory conditions. The aim of this article was to systematize current data on the diagnostic features and clinical course of these conditions. The role of Th1/Th2 imbalance, regulatory T cells, and the epithelial barrier was analyzed. The practical significance of this work lies in substantiating a comprehensive clinical and immunological approach to the management of such patients; its scientific novelty lies in the systematization of current evidence-based data on this interdisciplinary issue.

Ключові слова: вторинний імунодефіцит; алергічні захворювання; імунна регуляція; диференційна діагностика; імуноглобулін Е; регуляторні Т-клітини; алергологічне обстеження.

Keywords: secondary immunodeficiency; allergic diseases; immune regulation; differential diagnosis; immunoglobulin E; regulatory T cells; allergy evaluation.

Вступ

Вторинний імунодефіцит визначають як тимчасове або стійке порушення функції клітин чи тканин імунної системи, зумовлене чинниками, що не є вродженими або генетично детермінованими, на відміну від первинних імунодефіцитів, які є вродженими дефектами імунітету [1]. Поширеність вторинних імунних порушень у популяції суттєво перевищує поширеність первинних форм і

продовжує зростати внаслідок старіння населення, збільшення частоти онкогематологічних захворювань та розширення застосування імуносупресивної й біологічної терапії [2]. До основних чинників, які призводять до вторинного імунодефіциту, належать хронічні та рецидивні інфекції, онкогематологічні процеси, зокрема хронічна лімфоцитарна лейкемія та множинна мієлома, за яких порушення імунної відповіді

рееструють у більшості пацієнтів, тривала імуносупресивна та глюкокортикоїдна терапія, системні захворювання сполучної тканини, а також білково-енергетична недостатність і втрата білка через шлунково-кишковий тракт або нирки [1]. Клінічна значущість цієї проблеми для алергології полягає в тому, що порушення імунної регуляції, притаманні вторинному імунодефіциту, здатні змінювати частоту, характер і тяжкість алергічних проявів, а також відповідь на стандартну терапію [2]. Водночас у хворих із вторинним імунодефіцитом класичні алергічні симптоми — закладеність носа, кашель, висипання, бронхообструкція, можуть виникати на тлі рецидивних інфекційних епізодів або хронічного запального процесу, що суттєво ускладнює їх трактування. Клінічні прояви в таких випадках нерідко є атиповими, стертими або поєднаними з ознаками інфекції, унаслідок чого алергічне захворювання може залишатися нерозпізнаним або, навпаки, гіпердіагностованим. Метою статті є аналіз особливостей діагностики та клінічного перебігу алергічних захворювань у пацієнтів із вторинними імунодефіцитними станами, а також визначення практичних підходів до їх диференційної діагностики й ведення.

Основна частина. Імунологічні особливості вторинного імунодефіциту. Вторинні порушення імунної відповіді характеризуються різноспрямованими змінами клітинної та гуморальної ланок імунітету залежно від чинника, що їх спричинив. При онкогематологічних захворюваннях, зокрема хронічній лімфопроліферативній лейкемії та множинній мієломі, описано порушення дозрівання В-лімфоцитів, зниження продукції імуноглобулінів і явище виснаження Т-клітин, що знижує ефективність як протиінфекційного, так і протипухлинного імунного нагляду [3]. Імуносупресивна та біологічна терапія, застосовувана при системних і онкологічних захворюваннях, може вибірково пригнічувати окремі субпопуляції лімфоцитів, знижувати рівень імуноглобулінів або порушувати функцію фагоцитів, тоді як білково-енергетична недостатність насамперед позначається на клітинній ланці імунітету та бар'єрних функціях слизових оболонок [1].

Функція фагоцитарної системи при вторинному імунодефіциті може знижуватися внаслідок як прямого пригнічення кістковомозкового гемопоезу, так і опосередкованих метаболічних порушень. Цитокинова регуляція зазнає змін у бік переважання прозапальних або, навпаки, імуносупресивних сигналів залежно від основного захворювання, що позначається на взаємодії вродженого й адаптивного імунітету. Порушення бар'єрних механізмів шкіри та слизових оболонок, характерне для багатьох станів, які супроводжуються вторинним імунодефіцитом, створює додаткові умови для проникнення алергенів і мікроорганізмів, що зближує патогенетичні механізми алергічного запалення та підвищеної

інфекційної схильності [2].

Взаємозв'язок вторинного імунодефіциту та алергічного запалення. Взаємозв'язок між імунною недостатністю та алергічним запаленням є складним і не може розглядатися як однозначний причинно-наслідковий зв'язок. Алергічне запалення характеризується переважно активацією Th2-типу імунної відповіді, зокрема за участю інтерлейкінів-4 та -13, які стимулюють продукцію алерген-специфічного імуноглобуліну Е. Водночас порушення Th1-опосередкованих механізмів протиінфекційного захисту може супроводжувати окремі форми вторинної імунної недостатності [4]. Зміни співвідношення та функціональної активності різних субпопуляцій Т-лімфоцитів можуть по-різному впливати на перебіг алергічних захворювань — від посилення сенсibilізації до зниження вираженості IgE-опосередкованих реакцій в умовах загального пригнічення адаптивної імунної відповіді.

Важливу роль у підтриманні імунологічної толерантності відіграють регуляторні Т-клітини (Treg), які за допомогою інтерлейкіну-10 та трансформувального фактора росту β обмежують алергічне запалення в дихальних шляхах, шкірі та кишечнику. Порушення їх кількості або функціональної активності описано при алергічному риніті, бронхіальній астмі, atopічному дерматиті та харчовій алергії [5]. Дисфункція Treg може супроводжуватися порушенням імунологічної толерантності та посиленням алергічного запалення, що підкреслює їх значення у підтриманні імунного гомеостазу [6].

Важливим чинником є також стан епітеліального бар'єра. Відповідно до концепції порушення епітеліального бар'єра, пошкодження шкіри та слизових оболонок під впливом зовнішніх чинників сприяє проникненню мікробних і алергенних компонентів, активації місцевого запалення та порушенню регенерації. Зміни мікробіому, пов'язані з порушенням бар'єрної функції, можуть додатково модулювати формування імунної відповіді та впливати на процеси алергічної сенсibilізації [7].

Особливості клінічного перебігу. Найбільш вивченим прикладом поєднання імунної недостатності з алергічними проявами є загальний варіабельний імунодефіцит. Алергічні захворювання у таких пацієнтів трапляються досить часто, а їх поєднання з бронхоектазами та автоімунними проявами може асоціюватися з тяжчим перебігом захворювання [3]. Водночас респіраторні симптоми не завжди мають класичний IgE-опосередкований механізм і можуть бути пов'язані з рецидивними інфекціями та хронічним запаленням, що ускладнює диференційну діагностику астми [3].

Загалом при порушеннях імунітету найчастіше рееструють алергічний риніт, atopічний дерматит і бронхіальну астму [8]. У пацієнтів із селективним дефіцитом IgA також описано підвищену частоту atopічних захворювань [11]. Клінічна оцінка таких пацієнтів потребує диференціації алергічних

проявів від інфекційних та інших запальних процесів, зокрема при респіраторній, шкірній і гастроінтестинальній симптоматиці.

Диференційна діагностика. Диференційна діагностика алергічних захворювань у пацієнтів із вторинною імунною недостатністю ускладнюється неспецифічністю симптомів. Закладеність носа, кашель, бронхообструкція та шкірні висипання можуть бути проявами алергії, рецидивних інфекцій, хронічного запалення, медикаментозних реакцій або самого імунного порушення. Інфекційний та алергічний компоненти можуть також співіснувати, що ускладнює оцінку контролю захворювання. Тому діагностика має ґрунтуватися на комплексній оцінці анамнезу, характеру й динаміки симптомів, результатів обстеження та відповіді на терапію, а не на окремих клінічних ознаках [2].

Сучасний діагностичний підхід. Діагностичний пошук передбачає детальний анамнез із оцінкою інфекційного та алергологічного анамнезу, тригерів симптомів і відповіді на попередню терапію. Фізикальне обстеження та загальний аналіз крові допомагають виявити ознаки інфекційного, запального або гематологічного процесу. За показаннями проводять імунологічне дослідження з визначенням рівнів основних класів імуноглобулінів, субпопуляцій лімфоцитів та функціональних показників імунітету [1]. Алергологічне обстеження включає визначення загального та алерген-специфічного IgE, шкірні прик-тести, а за потреби — компонентну алергодіагностику. При підозрі на бронхіальну астму необхідне дослідження функції зовнішнього дихання, зокрема спірометрія з бронходилатаційною пробою. Результати лабораторних і шкірних тестів слід інтерпретувати лише в контексті клінічної картини та анамнезу [9]. **Проблема інтерпретації імунологічних та алергологічних досліджень.** У пацієнтів із вторинною імунною недостатністю результати імунологічних та алергологічних досліджень можуть змінюватися під впливом основного захворювання, супутніх інфекцій і медикаментозної терапії [2]. Порушення імунної реактивності та застосування антигістамінних препаратів, глюкокортикостероїдів чи імуносупресантів можуть впливати на результати шкірного тестування та окремих лабораторних досліджень.

Підвищення загального IgE або еозинофілів також не є специфічною ознакою atopії та може спостерігатися при деяких інфекційних і системних станах. Отже, жоден окремий лабораторний показник не повинен використовуватися як самостійний критерій діагностики; його оцінювання має здійснюватися з урахуванням клінічних даних та супутніх патологічних процесів.

Особливості терапевтичної тактики. Ведення пацієнтів із поєднанням алергічного захворювання та вторинної імунної недостатності потребує комплексного підходу, спрямованого на контроль основного захворювання та корекцію чинників, що підтримують імунне порушення, зокрема оптимізацію імуносупресивної терапії та нутритивного статусу [2]. Лікування алергічного за-

хворювання здійснюють відповідно до чинних рекомендацій, індивідуалізуючи терапію з урахуванням супутньої патології, медикаментозних взаємодій та ризику інфекційних ускладнень [1].

Особливу увагу слід приділяти диференціації алергічних загострень та інфекційних процесів, які можуть мати подібні клінічні прояви. Застосування алерген-специфічної імунотерапії потребує індивідуальної оцінки співвідношення користі та ризику з урахуванням характеру й тяжкості імунного порушення та основного захворювання. Рішення щодо її проведення доцільно приймати спільно алергологом та імунологом.

Практичне значення для лікаря. Поєднання алергічних проявів із рецидивними або тяжкими інфекціями, нетиповим віком дебюту чи перебігом захворювання, недостатньою відповіддю на стандартну терапію або наявністю захворювань і лікарських засобів, що впливають на імунну систему, має підвищувати настороженість щодо вторинної імунної недостатності [2]. У таких випадках доцільні поглиблене імунологічне обстеження та консультація імунолога.

Висновки. Вторинна імунна недостатність та алергічні захворювання мають складний двобічний взаємозв'язок, характер якого визначається типом і ступенем імунної дисрегуляції. У таких пацієнтів алергічні прояви можуть поєднуватися з інфекційними, автоімунними та медикаментозними процесами, що ускладнює клінічну діагностику та оцінку тяжкості захворювання. Тому діагностичний пошук має ґрунтуватися на комплексній оцінці анамнезу, клінічної картини, імунологічних та алергологічних показників із урахуванням супутньої терапії та інфекційного статусу. Жоден лабораторний маркер не може бути самостійною підставою для встановлення алергічного діагнозу. Терапевтична тактика повинна бути індивідуалізованою та спрямованою одночасно на контроль основного захворювання, корекцію чинників імунної недостатності й адекватне лікування алергічного процесу. Подальше вивчення механізмів імунної дисрегуляції та пошук нових біомаркерів можуть сприяти підвищенню точності діагностики й персоналізації лікування цієї категорії пацієнтів.

Список використаної літератури:

1. Tuano K.S., Seth N., Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021. Vol. 127, No. 6. P. 617–626. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.08.413>.
2. Pourshahnazari P., Betschel S.D., Kim V.H.D., Wasserman S., Zhu R., Kim H. Secondary Immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2025. Vol. 20, Suppl. 3. Art. 80. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00925-4>
3. Allegra A., Tonacci A., Musolino C., Pioggia G., Gangemi S. Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. Art. 738915. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.738915>

4. Zhang J., Zou Y., Chen L. et al. Regulatory T Cells, a Viable Target Against Airway Allergic Inflammatory Responses in Asthma. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. Art. 902318. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.902318>

5. Conrad M.L. et al. Regulatory T cells and their role in allergic disease. *Allergy*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.16326>

6. Georgiev P., Benamar M., Han S., Haigis M.C., Sharpe A.H., Chatila T.A. Regulatory T cells in dominant immunologic tolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024. Vol. 153, No. 1. P. 28–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.025>

7. Celebi Sozener Z., Mitamura Y., Ogulur I. et al. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external

exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15240>

8. Auria S. et al. Allergic Diseases in Common Variable Immunodeficiency: A Prospective Cross-Sectional Study on Prevalence and Allergy Biomarkers of Clinical Phenotypes. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2026. Vol. 103, No. 3. Art. e70108. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.70108>

9. Jutel M. et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023. Vol. 78, No. 11. P. 2851–2874. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15889>

Марчук Юлія Федорівна,

доцент кафедри клінічної імунології,
алергології та ендокринології

Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна

Андрійчук Денис Романович

доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет

Чернівці, Україна

<https://doi.org/10.5281/zenodo.222002199>

СИМУЛЯЦІЙНЕ НАВЧАННЯ У ПІДГОТОВЦІ МЕДИЧНИХ СЕСТЕР ДО НАДАННЯ НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ

Marchuk Yuliya Fedorivna,

Assistant Professor of the Department of Clinical Immunology,
Allergology, and Endocrinology

Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

Andriychuk Denys Romanovych

Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics
Bukovinian State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

SIMULATION-BASED TRAINING IN PREPARING NURSES TO PROVIDE EMERGENCY CARE

Анотація.

Статтю присвячено аналізу ролі симуляційного навчання у формуванні практичної готовності медичних сестер до надання невідкладної допомоги. Актуальність зумовлена обмеженими можливостями клінічної практики для повторного відпрацювання рідкісних, але критичних станів та необхідністю подолання розриву між теоретичними знаннями і практичними навичками. Мета статті — проаналізувати можливості симуляційних технологій у розвитку клінічного мислення, командної взаємодії та стійких практичних навичок медичних сестер. Розглянуто типові симуляційні сценарії при невідкладних станах, роль дебрифінгу, переваги й обмеження методу, а також підходи до оцінювання ефективності навчання. Практичне значення роботи полягає у визначенні підходів до інтеграції симуляційних технологій у програми медсестринської освіти для підвищення готовності до ефективного реагування на невідкладні стани.

Abstract.

This article analyzes the role of simulation-based training in developing nurses' practical readiness to provide emergency care. The relevance of this topic stems from the limited opportunities in clinical practice to repeatedly practice managing rare but critical conditions and the need to bridge the gap between theoretical knowledge and practical skills. The purpose of the article is to analyze the potential of simulation technologies in developing clinical reasoning, teamwork, and sustainable practical skills among nurses. The article examines typical simulation scenarios for emergency conditions, the role of debriefing, the advantages and limitations of the method, as well as approaches to evaluating the effectiveness of training. The practical significance of this work lies in identifying approaches to integrating simulation technologies into nursing education programs to enhance readiness for effective response to emergency conditions.

Ключові слова: симуляційне навчання; невідкладна допомога; медсестринська освіта; дебрифінг; клінічне мислення; практична підготовка.

Keywords: simulation-based training; emergency care; nursing education; debriefing; clinical reasoning; practical training.

Вступ. Надання невідкладної допомоги є одним із найбільш відповідальних напрямів професійної діяльності медичної сестри, оскільки від швидкості й точності її дій нерідко залежить життя пацієнта. Робота в умовах гострих станів вимагає здатності швидко оцінювати стан пацієнта, розпізнавати загрозливі симптоми, застосовувати необхідне обладнання, виконувати маніпуляції та ефективно взаємодіяти з командою в умовах

дефіциту часу. Такі стани, як зупинка кровообігу, анафілаксія, гостра дихальна недостатність і масивна кровотеча, характеризуються швидким розвитком та високою ціною помилки, тому підготовка до них потребує не лише теоретичних знань, а й сформованих практичних навичок та клінічного мислення.

Традиційна модель медсестринської освіти, що ґрунтується переважно на лекційному викладі

та обмеженій кількості клінічних практик, не завжди забезпечує достатні можливості для повторного відпрацювання дій у невідкладних ситуаціях [1]. Це пов'язано з низькою частотою окремих критичних подій у клінічній практиці та необхідністю забезпечення безпеки пацієнта. У результаті між теоретичною підготовкою та практичною готовністю студентів може виникати розрив, що впливає на їхню впевненість і професійну компетентність [2].

Одним із ефективних інструментів подолання цього розриву є симуляційне навчання, яке дає змогу відтворювати клінічні ситуації різної складності у контрольованому та безпечному середовищі. Симуляційні технології дозволяють багаторазово відпрацьовувати алгоритми дій, приймати клінічні рішення, розвивати командну взаємодію та отримувати структурований зворотний зв'язок до першого самотійного контакту з пацієнтом у критичному стані. Це визначає актуальність систематичного аналізу можливостей симуляційного навчання у формуванні готовності медичних сестер до надання невідкладної допомоги [3].

Метою статті є аналіз можливостей та значення симуляційного навчання у формуванні практичної готовності медичних сестер до надання невідкладної допомоги, зокрема його ролі у розвитку клінічного мислення, практичних навичок, командної взаємодії та здатності до безпечного аналізу помилок.

Основна частина. Симуляційне навчання дозволяє цілеспрямовано формувати комплекс компетентностей, необхідних медичній сестрі у невідкладних ситуаціях: первинну оцінку стану пацієнта, контроль життєвих показників, оцінювання рівня свідомості, забезпечення прохідності дихальних шляхів, проведення базових реанімаційних заходів, роботу з кисневим обладнанням, зупинку зовнішньої кровотечі, підготовку до невідкладних втручань, моніторинг динаміки стану та своєчасну передачу інформації команді. Систематичний огляд понад двадцять первинних досліджень засвідчив позитивний вплив симуляційного навчання на засвоєння знань і формування практичних навичок студентів-медсестер, хоча тривалість збереження цього ефекту потребує подальшого вивчення [4].

Важливо розмежовувати компетенції медичної сестри та лікаря відповідно до клінічного контексту. Медична сестра здійснює первинну оцінку й моніторинг стану пацієнта, виконує призначення, бере участь у базових реанімаційних заходах та своєчасно інформує лікаря про зміни стану. Натомість остаточні діагностичні й лікувальні рішення, призначення медикаментозної терапії та інвазивні втручання належать до компетенції лікаря. Симуляційні сценарії з урахуванням такого розмежування сприяють формуванню професійної моделі поведінки медичної сестри в команді невідкладної допомоги.

Симуляційні сценарії при невідкладних станах. Найбільш показовим прикладом

застосування симуляційного навчання є відпрацювання дій медичної сестри під час зупинки кровообігу. Сценарій моделює раптове припинення ефективної роботи серця, унаслідок чого студент має розпізнати відсутність свідомості й нормального дихання, негайно активувати систему екстреного реагування та розпочати базові реанімаційні заходи відповідно до чинних алгоритмів. Такі сценарії формують навички своєчасного розпізнавання критичного стану, якісного виконання компресій грудної клітки, координації дій із рештою команди до прибуття лікаря. Типовими помилками, які виявляє симуляція, є затримка з активацією системи екстреного реагування, недостатня глибина або частота компресій і втрата часу через невпевненість у послідовності дій [5].

Симуляція анафілаксії відтворює швидкий розвиток загрозливої алергічної реакції з порушенням дихання, кровообігу або обома одночасно. Медична сестра має розпізнати характерні клінічні ознаки, негайно повідомити лікаря, забезпечити відповідне положення пацієнта, контроль прохідності дихальних шляхів і оксигенацію, підготувати необхідні засоби для невідкладного втручання. Дослідження, у якому симуляційне навчання застосовували для підготовки медичних сестер-початківців до дій при анафілактичному шоку, показало покращення структурованості й послідовності їхніх дій під час імітованої невідкладної ситуації [6]. Міждисциплінарний симуляційний сценарій анафілаксії за участю студентів медсестринських, медичних і фармацевтичних спеціальностей продемонстрував, що спільна участь у сценарії сприяє кращому розумінню студентами професійних ролей одне одного. Типовими помилками, які виявляють під час таких сценаріїв, є запізнiле розпізнавання симптомів і непослідовність дій у команді [7].

Сценарії гострої дихальної недостатності та шоківих станів дозволяють відпрацьовувати навички оцінки характеру задишки, вибору положення пацієнта, застосування кисневої терапії в межах компетенції медичної сестри, моніторингу сатурації й гемодинамічних показників, а також своєчасного інформування лікаря про погіршення стану. Систематичний огляд і метааналіз досліджень, присвячених високореалістичній симуляції сценаріїв, що моделюють загрозливі для життя клінічні стани, підтвердив позитивний вплив такого навчання на результати підготовки студентів медсестринських спеціальностей. Сценарії масивної кровотечі, порушення свідомості та судомного нападу за аналогічним принципом дозволяють відпрацьовувати первинну оцінку стану, забезпечення безпеки пацієнта, застосування прийомів тимчасової зупинки зовнішньої кровотечі в межах компетенції медичної сестри та чітку послідовність дій команди. У всіх випадках основний освітній акцент симуляції зроблено не на відтворенні протоколу лікування як такого, а на формуванні здатності студента розпізнати

проблему, визначити пріоритетність дій і діяти узгоджено з командою [8].

Дебрифінг та зворотній зв'язок. Дебрифінг — це структуроване обговорення дій студента після симуляційного сценарію, спрямоване на аналіз рішень, виявлення помилок і закріплення правильних моделей поведінки. Він передбачає не лише фіксацію помилок, а й аналіз причин прийнятих рішень, що сприяє розвитку клінічного мислення. Дослідження підтверджують, що структурований дебрифінг покращує засвоєння знань, практичних навичок і впевненість студентів, а його включення до симуляційного заняття забезпечує кращі результати навчання [9].

Під час дебрифінгу аналізують дотримання алгоритмів, пріоритетність дій, командну комунікацію та прийняття рішень. Відкриті запитання й керована рефлексія сприяють самостійному усвідомленню помилок і корекції клінічної поведінки [7].

Переваги та обмеження симуляційного навчання. Основними перевагами симуляційного навчання є безпечне середовище, багаторазове відпрацювання сценаріїв, стандартизація навчання, регулювання складності та об'єктивне оцінювання [1]. Особливе значення має можливість моделювання рідкісних, але життєзагрозливих станів. Водночас ефективність симуляції не завжди прямо залежить від рівня реалістичності обладнання [2].

До обмежень належать висока вартість обладнання, потреба у підготовлених викладачах, ресурсні обмеження та відмінність симуляційного середовища від реальної клінічної ситуації. Без якісного дебрифінгу можливе формальне засвоєння алгоритмів без достатнього розвитку клінічного мислення [1]. Тому симуляційне навчання слід розглядати не як заміну, а як важливе доповнення до клінічної практики.

Перспективи розвитку. Подальший розвиток симуляційного навчання передбачає розширення командних сценаріїв, інтеграцію цифрових і віртуальних технологій, регулярне повторення навичок та поєднання симуляцій із клінічними дисциплінами [5]. Важливим напрямом залишається розроблення валідованих критеріїв оцінювання практичної готовності студентів.

Висновки. Симуляційне навчання є ефективним інструментом формування практичної готовності медичних сестер до надання невідкладної допомоги, сприяючи закріпленню навичок, розвитку клінічного мислення, прийняттю рішень і командній взаємодії. Ключовим компонентом симуляції є дебрифінг, який забезпечує аналіз дій, усвідомлення помилок та корекцію клінічної поведінки. Водночас симуляційне навчання не замінює клінічну практику, а має доповнювати її. Подальший розвиток методу передбачає інтеграцію цифрових

технологій, регулярне повторення навичок та застосування об'єктивних критеріїв оцінювання компетентностей.

Список використаної літератури:

1. Cant R.P., Cooper S.J. Use of simulation-based learning in undergraduate nurse education: an umbrella systematic review. *Nurse Education Today*. 2017. Vol. 49. P. 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2016.11.015>
2. Kim J., Park J.-H., Shin S. Effectiveness of simulation-based nursing education depending on fidelity: a meta-analysis. *BMC Medical Education*. 2016. Vol. 16. P. 152. <https://doi.org/10.1186/s12909-016-0672-7>
3. La Cerra C., Dante A., Caponnetto V., Franconi I., Gaxhja E., Petrucci C., Lancia L. Effects of high-fidelity simulation based on life-threatening clinical condition scenarios on learning outcomes of undergraduate and postgraduate nursing students: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. № 2. P. e025306. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025306>
4. Alharbi A., Nurfianti A., Mullen R.F., McClure J.D., Miller W.H. The effectiveness of simulation-based learning (SBL) on students' knowledge and skills in nursing programs: a systematic review. *BMC Medical Education*. 2024. Vol. 24. № 1. P. 1099. <https://doi.org/10.1186/s12909-024-06080-z>
5. Greif R., Lockey A., Breckwoldt J., Carmona F., Conaghan P., Kuzovlev A., Pflanzl-Knizacek L., Sari F., Shammiet S., Scapigliati A., Turner N., Yeung J., Monsieurs K.G. European Resuscitation Council Guidelines 2021: education for resuscitation. *Resuscitation*. 2021. Vol. 161. P. 388–407. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.016>
6. Ren Q., Chen F., Zhang H., Tu J., Xu X., Liu C. Effects of a standardized patient-based simulation in anaphylactic shock management for new graduate nurses. *BMC Nursing*. 2022. Vol. 21. P. 209. <https://doi.org/10.1186/s12912-022-00995-y>
7. MacDonald S., Manuel A., Dubrowski A., Bandrauk N., Law R., Curran V., Lee Y.W. Emergency management of anaphylaxis: a high fidelity interprofessional simulation scenario to foster teamwork among senior nursing, medicine, and pharmacy undergraduate students. *Cureus*. 2018. Vol. 10. № 7. P. e2915. <https://doi.org/10.7759/cureus.2915>
8. La Cerra C., Dante A., Caponnetto V., Franconi I., Gaxhja E., Petrucci C., Lancia L. Effects of high-fidelity simulation based on life-threatening clinical condition scenarios on learning outcomes of undergraduate and postgraduate nursing students: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. № 2. P. e025306. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025306>
9. Levett-Jones T., Lapkin S. A systematic review of the effectiveness of simulation debriefing in health professional education. *Nurse Education Today*. 2014. Vol. 34. № 6. P. e58–e63. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2013.09.020>

Марчук Юлія Федорівна,

доцент кафедри клінічної імунології,
алергології та ендокринології

Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна

Андрійчук Денис Романович

доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет

Чернівці, Україна

<https://doi.org/10.5281/zenodo.222002282>

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИКЛАДАННЯ ІМУНОЛОГІЇ ТА АЛЕРГОЛОГІЇ МАЙБУТНІМ ЛІКАРЯМ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ

Marchuk Yuliya Fedorivna,

Assistant Professor of the Department of Clinical Immunology,
Allergology, and Endocrinology

Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

Andriychuk Denys Romanovych

Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics
Bukovinian State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

MODERN APPROACHES TO TEACHING IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY TO FUTURE DOCTORS UNDER MARTIAL LAW

Анотація.

Стрімкий розвиток клінічної імунології та алергології й трансформація освітнього процесу в Україні в умовах воєнного стану зумовлюють необхідність оновлення підходів до підготовки майбутніх лікарів. Переривання навчання, повітряні тривоги та поєднання очного, дистанційного й змішаного форматів створюють додаткові виклики для забезпечення безперервності та якості освіти. Метою роботи є обґрунтування сучасних підходів до викладання імунології та алергології з урахуванням особливостей воєнного часу. Проаналізовано можливості клінічно орієнтованого, симуляційного та цифрового навчання, дистанційних технологій і сучасних підходів до оцінювання компетентностей. Обґрунтовано, що ефективна підготовка майбутніх лікарів потребує інтеграції цих компонентів у гнучку освітню модель, здатну забезпечувати безперервність навчання за умов його вимушеного переривання. Практичне значення роботи полягає у систематизації підходів до адаптації та вдосконалення освітніх програм з імунології та алергології в умовах воєнного стану.

Abstract.

The rapid development of clinical immunology and allergology, along with the transformation of the educational process in Ukraine under martial law, necessitate an update to the approaches used in training future physicians. Interruptions in studies, air raid alerts, and the combination of in-person, distance, and blended learning formats create additional challenges for ensuring the continuity and quality of education. The aim of this study is to justify modern approaches to teaching immunology and allergology, taking into account the specificities of wartime. The study analyzes the potential of clinically oriented, simulation-based, and digital learning, as well as distance learning technologies and modern approaches to competency assessment. It is argued that the effective training of future physicians requires the integration of these components into a flexible educational model capable of ensuring the continuity of learning even when it is forced to be interrupted. The practical significance of this work lies in the systematization of approaches to adapting and improving educational programs in immunology and allergology under martial law.

Ключові слова: медична освіта; імунологія; алергологія; воєнний стан; клінічне мислення; змішане навчання.

Keywords: medical education; immunology; allergology; martial law; clinical reasoning; blended learning.

Вступ

Клінічна імунологія та алергологія є важливими складовими підготовки майбутнього лікаря, оскільки поєднують фундаментальні знання про імунні механізми з практичними навичками діагностики та лікування. Їх засвоєння потребує не

лише опанування теоретичного матеріалу, а й розвитку клінічного мислення та вміння пов'язувати патогенез із клінічними проявами, результатами діагностики й терапевтичною тактикою.

Повномасштабне російське вторгнення

змінити умови медичної освіти в Україні: повітряні тривоги, обстріли та пошкодження інфраструктури спричинили переривання занять і обмежили доступ до клінічних баз [1]. Це зумовлює необхідність гнучкої організації навчання зі збереженням його практичної спрямованості.

Метою статті є обґрунтування сучасних підходів до викладання імунології та алергології в умовах воєнного стану, зокрема поєднання клінічно орієнтованого, симуляційного, дистанційного й цифрового навчання та сучасних методів оцінювання компетентностей.

Основна частина. Особливості викладання імунології та алергології. Імунологія та алергологія належать до дисциплін, у яких теоретичний матеріал характеризується високою щільністю понять, механізмів і класифікацій, що ускладнює його засвоєння традиційними лекційно-семінарськими методами. Каскади імунної відповіді, типи гіперчутливості, механізми імунної толерантності та патогенез аутоімунних станів потребують не лінійного запам'ятовування, а розуміння причинно-наслідкових зв'язків між молекулярним рівнем процесу та його клінічним проявом.

Традиційне засвоєння теоретичного матеріалу є необхідною, але недостатньою умовою формування клінічної компетентності. Лікар повинен уміти на основі скарг пацієнта, анамнезу та результатів обстеження реконструювати ймовірний патофізіологічний механізм, зіставити його з лабораторними даними та обрати обґрунтовану тактику лікування. Це вимагає поєднання фундаментальних знань, патофізіологічного мислення, клінічної інтерпретації, навичок лабораторної діагностики, умінь аналізувати клінічні випадки та приймати обґрунтовані клінічні рішення.

Викладання в умовах воєнного стану. Адаптація освітнього процесу до умов воєнного стану вимагає створення організаційної моделі, яка враховує ймовірність переривання занять повітряними тривогами та необхідність швидкого переходу між форматами навчання. Досвід кафедри внутрішньої медицини одного з українських медичних університетів показує, що ефективна організація дистанційного навчання під час війни поєднує синхронний та асинхронний компоненти: синхронні відеоконференції для розбору клінічних випадків та асинхронні завдання, що виконуються студентами самостійно з фіксованим терміном виконання, що дозволяє знизити навантаження на викладача та зберегти гнучкість для студентів, які тимчасово не мають стабільного доступу до зв'язку [2].

Резервні (асинхронні) освітні матеріали — записані відеолекції, електронні конспекти, банки тестових завдань — забезпечують доступність навчального контенту навіть за умови непередбачуваних перерв у заняттях. Важливим є те, що подібна організація не повинна знижувати академічні стандарти: асинхронний компонент має включати чіткі

критерії оцінювання та зворотний зв'язок від викладача, а не лише самостійне опрацювання матеріалу без контролю.

Окремої уваги потребує психоемоційний стан учасників освітнього процесу. Аналіз досвіду українських медичних освітян засвідчує, що постійна загроза, повітряні тривоги та вимушена міграція частини студентів і викладачів створюють додаткове психологічне навантаження, яке впливає на здатність до засвоєння матеріалу [3]. Гнучкість освітнього процесу — це можливість перенесення термінів виконання завдань, надання альтернативних форматів складання контролю, збереження постійного контакту між викладачем і студентами є не поступкою якості освіти, а умовою її збереження в кризових обставинах.

Формування клінічних компетентностей. Викладання імунології та алергології повинно бути спрямоване на формування конкретного переліку клінічних компетентностей: збір алергологічного та імунологічного анамнезу, оцінка симптомів, формування диференційного діагнозу, інтерпретація результатів лабораторних досліджень, оцінка алергологічних тестів, розпізнавання анафілаксії та інших невідкладних станів, вибір обґрунтованої невідкладної тактики, комунікація з пацієнтом, робота з чинними клінічними рекомендаціями та критична оцінка медичної інформації.

Кожна з цих компетентностей формується поступово і потребує повторюваного тренування в різних клінічних контекстах. Наприклад, навичка збору алергологічного анамнезу відпрацьовується спочатку на теоретичному рівні через розбір структури опитування, потім у симуляційних сценаріях зі стандартизованим пацієнтом, і, за наявності можливості, у реальній клінічній практиці. Така послідовність дозволяє поєднати безпечність навчання з поступовим ускладненням клінічного контексту.

Інтерактивні методи навчання. Проблемно-орієнтоване та case-based learning, командна робота, дискусії, клінічні конференції, рольові сценарії й тестування з обґрунтуванням відповідей доповнюють одне одного та сприяють комплексному формуванню клінічних компетентностей. Метааналіз показав, що поєднання case-based і problem-based learning порівняно з традиційним лекційним навчанням підвищує залученість студентів, розвиває командну роботу, комунікативні навички та здатність до самостійного вирішення клінічних проблем [4].

Командна робота та дискусії сприяють розвитку навичок аргументації клінічних рішень і критичного аналізу альтернативних підходів. Клінічні конференції формують компетентності презентації клінічних випадків та колегіального обговорення лікувальної тактики. Рольові сценарії розвивають комунікативні навички, зокрема під час пояснення пацієнту діагнозу та принципів лікування. Тестування з клінічним обґрунтуванням

відповіді додатково формує здатність аргументувати прийняті рішення та розвиває клінічне мислення.

Використання сучасних цифрових технологій. Цифрові технології та інструменти штучного інтелекту розширюють можливості медичної освіти, зокрема у створенні клінічних сценаріїв, персоналізації навчання, самоконтролі знань, систематизації інформації та моделюванні клінічних ситуацій [5]. Дослідження застосування ChatGPT у медичній освіті демонструють його зручність і потенціал для персоналізації навчання та підтримки симуляцій, водночас виявляючи обмеження щодо клінічної складності й достовірності згенерованого контенту [6].

Використання цифрових інструментів доцільно розглядати як доповнення до традиційних методів навчання. Вони полегшують підготовку матеріалів і створюють додаткові можливості для самостійного тренування, проте потребують обов'язкової фахової верифікації. Викладач зберігає ключову роль у контролі достовірності інформації, корекції неточностей та формуванні правильних клінічних висновків.

Перспективи вдосконалення викладання. Вдосконалення викладання імунології та алергології доцільно здійснювати на основі інтегрованої моделі, що поєднує теоретичну підготовку, клінічні кейси, симуляційне навчання, цифрові ресурси, самостійну роботу та об'єктивне оцінювання. Кожна тема має передбачати послідовний перехід від засвоєння механізмів до їх клінічного застосування через аналіз кейсів, симуляційні сценарії та завдання, орієнтовані на прийняття клінічних рішень.

В умовах воєнного стану така модель має бути адаптивною та передбачати можливість оперативного переходу між очним, дистанційним і змішаним форматами без втрати змісту навчання. Цього можна досягти завдяки завчасній підготовці асинхронних матеріалів, єдиним критеріям оцінювання та регулярному зворотному зв'язку. Досвід дистанційної медичної освіти в умовах збройного конфлікту в Україні підтверджує можливість забезпечення практично значущої підготовки за належної методичної організації [7]. Перспективним є подальше впровадження цифрових і симуляційних технологій та стандартизованих методів оцінювання компетентностей.

Висновки. Викладання імунології та алергології майбутнім лікарям потребує переходу від переважно теоретичної моделі до клінічно орієнтованого навчання, що інтегрує problem-based і case-based learning, симуляційні технології та цифрові ресурси. Поєднання очного, дистанційного

та змішаного форматів забезпечує безперервність освіти в умовах воєнного стану, водночас практичні компетентності потребують очного або симуляційного тренування. Цифрові технології та штучний інтелект розширюють можливості навчання, проте не замінюють клінічної практики та фахового контролю викладача. Ефективність підготовки визначається систематичним формуванням і об'єктивним оцінюванням клінічних компетентностей упродовж усього курсу.

Список використаної літератури:

1. Mayer A., Yaremko O., Shchudrova T., Korotun O., Dospil K., Hege I., та ін. Medical education in times of war: a mixed-methods needs analysis at Ukrainian medical schools. BMC Medical Education. 2023. Vol. 23, No. 1. Art. 804. DOI: 10.1186/s12909-023-04768-2
2. Khaniukov O. O., Smolianova O. V., Shchukina O. S. Distance learning during the war in Ukraine: experience of internal medicine department (organisation and challenges). Art of Medicine. 2022. Vol. 3, No. 23. P. 134–138. DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.134.
3. Popova I., Kryshchysyn-Dylevych A., Bilous T., Boychuk T., Kaminsky D., Amiel J., Powell D. Educating health professionals during a crisis: Learning from Ukrainian educators in a time of war. NAM Perspectives. Discussion Paper. Washington, DC : National Academy of Medicine, 2025. DOI: 10.31478/202501a.
4. Lu B.-R., Shi X.-Y., An L., He K., Guo M., Sun Z.-G. Effectiveness of case-based learning combined with problem-based learning versus lecture-based learning in clinical medical education: a systematic review and meta-analysis. Postgraduate Medical Journal. 2026. Vol. 102, No. 1209. P. 615–625. DOI: 10.1093/postmj/qgaf220.
5. Abujaber A. A., Abd-alrazaq A., Al-Qudimat A. R., Nashwan A. J. A Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats (SWOT) analysis of ChatGPT integration in nursing education: a narrative review. Cureus. 2023. Vol. 15, No. 11. e48643. DOI: 10.7759/cureus.48643.
6. Wong K., Fayngersh A., Traba C., Cennimo D., Kothari N., Chen S. Using ChatGPT in the development of clinical reasoning cases: a qualitative study. Cureus. 2024. Vol. 16, No. 5. e61438. DOI: 10.7759/cureus.61438.
7. D'Andrea S. M., Fadul N., Dery M., Brim W. L., Israel A. M., Struminger B. B. Healthcare capacity strengthening in conflict settings through virtual emergency medical training and outreach: Ukraine and Sudan case studies. Frontiers in Public Health. 2024. Vol. 12. Art. 1441322. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1441322.

Colloquium-journal №21 (286), 2026

Część 1

(Warszawa, Polska)

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Czasopismo jest zarejestrowany i wydany w Polsce. Czasopismo publikuje artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Magazyn jest wydawany w języku angielskim, polskim i rosyjskim.

Częstotliwość: co tydzień

Wszystkie artykuły są recenzowane.

Bezpłatny dostęp do elektronicznej wersji magazynu. *нотатки*

Przesyłając artykuł do redakcji, autor potwierdza jego wyjątkowość i jest w pełni odpowiedzialny za wszelkie konsekwencje naruszenia praw autorskich.

Opinia redakcyjna może nie pokrywać się z opinią autorów materiałów.

Przed ponownym wydrukowaniem wymagany jest link do czasopisma.

Materiały są publikowane w oryginalnym wydaniu.

Czasopismo jest publikowane i indeksowane na portalu eLIBRARY.RU,

Umowa z RSCI nr 118-03 / 2017 z dnia 14.03.2017.

Redaktor naczelny - **Paweł Nowak, Ewa Kowalczyk**

«Colloquium-journal»

Wydawca «Interdruk» Poland, Warszawa

Annopol 4, 03-236

Format 60 × 90/8. Nakład 500 egzemplarzy.

E-mail: info@colloquium-journal.org

<http://www.colloquium-journal.org/>